

Recherches
sur
l'immunité antituberculeuse

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Pharmacie
de Montpellier

Le *Garval* 1938

PAR

F. MASSALOUX

Pharmacien

Ex-interne des Hôpitaux de Montpellier

Ex-préparateur à la Faculté de Pharmacie

Pour obtenir le Diplôme de Docteur de l'Université

(MENTION PHARMACIE)

**EXAMINATEURS
DE LA THÈSE**

MM. HOLLANDE, professeur, *Président*.
ASTRUC, professeur, Doyen.
MOUSSERON, professeur.

Assesseurs

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ

(PIERRE ROUGE)

1938

**Recherches sur l'Immunité
antituberculeuse**

Recherches
sur
l'immunité antituberculeuse

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Pharmacie
de Montpellier

Le 1938

PAR

F. MASSALOUX

Pharmacien

Ex-interne des Hôpitaux de Montpellier

Ex-préparateur à la Faculté de Pharmacie

Pour obtenir le Diplôme de Docteur de l'Université

(MENTION PHARMACIE)

**EXAMINATEURS
DE LA THÈSE**

MM. HOLLANDE, professeur, *Président*.
ASTRUC, professeur, Doyen.
MOUSSERON, professeur.

Assesseurs

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ

(PIERRE ROUGE)

1938

Faculté de Pharmacie de Montpellier

MM.

ADMINISTRATION

A. ASTRUC (O. ✱, I. P. ☼)	Doyen.
A. FAUCON (O. ✱, I. P. ☼, ☼, C. ✱)	Assesseur.
LEBLAYE (I. P. ☼)	Secrétaire.

MM.

PROFESSEURS

A. ASTRUC (O. ✱, I. P. ☼)	Pharm. galénique et industrielle.
C. HOLLANDE (I. P. ☼)	Zoologie et microbiologie.
A. JUILLET (I. P. ☼)	Botanique et matière médicale.
A. FAUCON (O. ✱, I. P. ☼, ☼, C. ✱, G. O. ✱)	Pharmacie chimique.
E. CANALS (I. P. ☼)	Physique.
M. MOUSSERON (A. ☼)	Chimie organique.
P. JAULMES	Analyse et Toxicologie.
R. DOLIQUE (A. ☼) Chargé du Cours	Chimie minérale.



DOYEN HONORAIRE

M. G. MASSOL (✱, I. P. ☼)

M.

PROFESSEUR HONORAIRE

F. JADIN (O. ✱, I. P. ☼), Doyen hon. de la Faculté de Pharm. de Strasbourg.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

MM.

A. ASTRUC (O. ✱, I. P. ☼)	Hydrologie.
A. JUILLET (I. P. ☼)	Botanique.
A. FAUCON (O. ✱, I. P. ☼, ☼, C. ✱, G. O. ✱)	Fonctions en chimie organique.
M. MOUSSERON (A. ☼)	Chimie biologique.
P. JAULMES	Toxicologie.
J. GIROUX	Zoologie.
J. SUSPLUGAS	Cryptogamie
L. ASTRUC	Législation pharmaceutique.

AGRÉGÉ

M. J. GIROUX.

MM.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

L. FARRÉ (I. P. ☼)	Chimie et Pharmacie.
SUSPLUGAS	Histoire naturelle.
J. GIROUX	4 ^{me} Année.

NOTA. — La Faculté de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

en témoignage de mes sentiments
de profonde affection et de reconnaissance.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON MAÎTRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR A.-CH. HOLLANDE
Professeur de Zoologie et Microbiologie
à la Faculté de Pharmacie.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. ASTRUC
Doyen de la Faculté de Pharmacie de Montpellier,
Professeur de Pharmacie galénique et industrielle,
Correspondant national de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'honneur.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. MOUSSERON
Professeur de Chimie organique à la Faculté de Pharmacie.

AVANT-PROPOS

Avant de présenter ce travail nous tenons à remercier notre Maître, Monsieur le Professeur HOLLANDE, qui nous a accueilli dans son laboratoire et nous a fait participer à ses intéressantes recherches sur l'immunité antituberculeuse.

Au cours de nos expériences il n'a cessé de nous guider par la parole et par l'exemple, et nous a ainsi grandement facilité notre tâche ; qu'il reçoive ici l'expression de notre profonde et sincère gratitude.

Nous sommes infiniment reconnaissant à Monsieur le Doyen ASTRUC, du grand honneur qu'il nous fait en acceptant de siéger à notre jury de thèse.

Nous remercions bien vivement Monsieur le Professeur MOUSERON qui nous a toujours accordé sa bienveillance et qui nous donne ici une dernière marque d'intérêt.

Que Madame HOLLANDE veuille bien accepter l'expression de nos sentiments respectueux et reconnaissants ; nous avons toujours trouvé auprès d'elle bons conseils et encouragements.

Nous adressons un hommage reconnaissant à tous nos Maîtres de la Faculté de Pharmacie de Montpellier, et à nos Professeurs de l'Ecole de Médecine et de Pharmacie de Limoges.

Nous prions Monsieur IRISOU, Pharmacien-Chef des Hospices de Montpellier, de bien vouloir trouver ici l'assurance de nos sentiments de respectueuse sympathie.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

SOMMAIRE

Introduction	13
--------------------	----

HISTORIQUE

I. — Essais de vaccins vivants antituberculeux	15
II. — Vaccins huileux antituberculeux	23
III. — La réaction d'agglutination	27
IV. — Pouvoir bactéricide du sérum des tuberculeux	28
V. — La vitesse de sédimentation globulaire et la tuberculose ...	31
VI. — Le rapport Lymphocytes/Monocytes en tuberculose	36

MÉTHODES ET TECHNIQUES

I. — Origine et caractères de la culture de bacilles tuberculeux qui nous a servi à préparer nos émulsions vaccinales.	41
II. — Préparation des vaccins	42
Numération des bacilles à l'aide du diaphanomètre de Hellige	43
VIII. — Emulsions destinées à la tuberculisation	45
IV. — Vaccination et tuberculisation	46
V. — Recherche des agglutinines	46
VI. — Recherche du pouvoir bactéricide du sérum sanguin ...	48
VII. — Recherche de la vitesse de sédimentation globulaire ...	50
VIII. — Recherche du rapport Lymphocytes/Monocytes	52

CHAPITRE PREMIER

Essais de vaccination curative chez le cobaye	53
Série T. Cobayes témoins tuberculeux	53
Série A. Vaccin huileux vivant sous-cutané (350 millions de germes)	57
Série B. Vaccin aqueux vivant sous-cutané (500 millions de germes)	63
Série C. Vaccin aqueux vivant intradermique	69

CHAPITRE II

Groupe I. — Essais de vaccination préventive chez le cobaye ;	
Groupe II. — Nouveaux essais de vaccination curative chez le	
cobaye (doses faibles).	75
Série T'. — Cobayes témoins tuberculeux	75

Groupe I. — Essais de vaccination préventive chez le cobaye.

Série A'. Vaccin huileux vivant sous-cutané (350 millions de germes)	81
Série B'. Vaccin aqueux vivant sous-cutané (500 millions de germes)	88
Série C'. Vaccin aqueux vivant intradermique	95

Groupe II. — Nouveaux essais de vaccination curative chez le cobaye (doses faibles).

Série I. — Vaccin huileux vivant sous-cutané (2 millions + 1 million de germes)	101
Série II. — Vaccin huileux mort sous-cutané (10 millions × 2 de germes)	108

CHAPITRE III

1^o Essais de vaccination préventive chez le cobaye, à l'aide de bacilles « stade jeune » morts et dégraissés à l'acétone ;	
2^o Essai de vaccination curative chez le cobaye par injection sous-cutanée de B. C. G.	115
Série TE. — Cobayes témoins tuberculeux	116
Vaccin huileux mort essayé préventivement par voie sous-cutanée.	

— II —

Série MA. — (10 millions $\times$ 2 de germes)	120
Série MB. — (100 millions de germes)	123
Série MC. — (200 millions de germes)	127
Essai de vaccination curative par injection sous-cutanée de B.C.G.	
Série B. C. G.	132

CHAPITRE IV

Expérimentation sur le lapin	137
Série T. Lapins témoins tuberculeux	137
Série A. Essai de traitement préventif par injection sous-cutanée de bacilles vivants « stade jeune » en émulsion huileuse.	139
Série B. Essai de traitement préventif par injection sous-cutanée de bacilles vivants « stade jeune » en émulsion dans le sérum physiologique	142
Série C. Essai de traitement préventif par injections intradermi- ques de bacilles vivants « stade jeune » en émulsion dans le sérum physiologique	144
Résultats sérologiques	149
I. — Recherche des agglutinines	149
II. — Pouvoir bactéricide du sérum sanguin	153
III. — Sédimentation globulaire	157
IV. — Rapport Lymphocytes / Monocytes	159
Courbes :	
I. — Poids et Agglutinines	162
II. — Rapport Lymphocytes / Monocytes avec courbes séparées des Lymphocytes, Monocytes et Polynucléaires	167
Conclusions générales	175
Bibliographie	177

INTRODUCTION

Après la découverte, en 1882, par R. KOCH, du bacille de la tuberculose, il semblait que l'on allait bientôt pouvoir agir d'une manière certaine et efficace contre cette maladie qui, de tout temps, a exercé ses ravages sur l'humanité et pour laquelle on ne possédait aucun remède spécifique.

Le charbon, la fièvre typhoïde, le choléra et tant d'autres, n'ont-ils pas été vaincus, après la découverte de leur germe !

Mais, il faut bien reconnaître, en ce qui concerne la tuberculose, qu'il n'en a pas été ainsi. Depuis plus d'un demi-siècle, des centaines de savants se sont attaqués au problème, de multiples travaux ont été effectués et, cependant, le remède spécifique n'est pas encore trouvé.

Dans ce travail, notre but a été seulement de poursuivre les recherches méthodiques entreprises depuis plusieurs années au Laboratoire du Professeur A.-Ch. HOLLANDE.

Nous aurons rempli notre rôle si nous sommes parvenu à acquérir quelques notions nouvelles qui, formant un faisceau convergent avec celles déjà acquises, permettent une vue plus précise des différents aspects du problème de l'immunité anti-tuberculeuse et ouvrent la voie à des expériences vraiment fécondes.

HISTORIQUE

I. — Essais de vaccins vivants antituberculeux.

La plupart de nos essais ayant été effectués à partir de bacilles vivants, provenant d'une souche atténuée, nous avons cru bon de relater ici quelques-unes des tentatives de vaccination antituberculeuse qui ont eu pour point de départ des bacilles vivants virulents, atténués, ou avirulents.

Le premier essai d'immunisation par bacilles vivants paraît avoir été effectué dès 1886 par CAVAGNIS, au moyen d'injections de doses croissantes de crachats tuberculeux, additionnés d'eau phéniquée.

Un peu plus tard, en 1889, GRANCHER et LEDOUX-LEBARD cherchent à vacciner le lapin contre la tuberculose, par le même procédé des doses croissantes.

En 1902, BEHRING fait connaître la méthode qu'il désigne sous le nom de « Jennérisation des bovidés ». Elle consiste à inoculer, avec un intervalle de six semaines à trois mois, entre chaque injection, une petite quantité (4 mmgr. d'abord, puis 20 mmgr. poids à l'état sec), d'une culture de bacilles tuberculeux humains, entretenus depuis de longues années au laboratoire, puis desséchés dans le vide, et dont la virulence est extrêmement réduite pour le cobaye. Mais la résistance ainsi conférée aux bovidés, quoique appréciable, n'excède pas une durée de douze à quatorze mois.

THOMASSEN, en 1903, prétend avoir obtenu un certain degré d'immunisation des jeunes bovidés contre la tuberculose, par injection de bacilles tuberculeux humains, non desséchés, cultivés sur pomme de terre glycinée.

E. LÉVY (1903) emploie, pour vacciner le cobaye, des bacilles tuberculeux ayant séjourné dans la glycérine à la température de l'étuve. Les animaux ainsi préparés sont ensuite, en même temps que des animaux témoins, soumis à une inoculation d'épreuve, faite avec des bacilles virulents. A l'autopsie, on constate une tuberculose très avancée chez les témoins. En revanche, chez les animaux vaccinés, les recherches les plus minutieuses, affirme l'auteur, n'ont pu révéler la moindre trace de tuberculose.

F.F. FRIEDMANN (1903), après avoir observé deux cas de tuberculose pulmonaire chez la tortue, isole les bacilles des nodosités et trouve que ces bacilles, injectés au cobaye, le rendent réfractaire à la tuberculose humaine et bovine. C'est là le point de départ de toute une longue série d'expériences effectuées surtout en Allemagne. La méthode est employée préventivement et curativement en tuberculose humaine, mais est finalement délaissée.

SAENZ, en 1931, a étudié le bacille de FRIEDMANN ; il indique bien que les propriétés pathogènes du bacille de la tortue sont limitées à la production de lésions locales, bénignes, temporaires, mais l'inoculation du vaccin de Friedmann ne peut, affirme SAENZ, en aucune manière, prémunir l'homme, soit les animaux sensibles contre une injection bacillaire virulente, si faible soit-elle, ni modifier, dans un sens favorable, le cours de la maladie.

Félix KLEMPERER (1905) essaye curativement, dans quatre cas de tuberculose humaine, l'injection de bacilles bovins, par voie sous-épidermique. Bien que les quatre malades aient présenté des signes d'amélioration, l'auteur se garde bien de tirer de ce fait une conclusion thérapeutique.

Léonard PEARSON et S.H. GILLILAND, au cours de leurs expériences commencées depuis 1900, ont trouvé que la résistance des veaux à la tuberculose peut être rendue très grande par

des inoculations intraveineuses, plusieurs fois répétées, de bacilles tuberculeux humains non virulents. Mais les auteurs n'ont pas donné tous les détails de leurs expériences.

ARLOING, en 1906, obtient, en milieu liquide, des cultures homogènes de bacilles tuberculeux, qui, par réensemencement, perdent de leur virulence. Injectés aux bovidés, les bacilles de ces cultures homogènes créent une résistance marquée, dont la durée n'a pas toutefois été indiquée. Ces expériences d'ARLOING sont confirmées par LAGRIFOUL (Montpellier, 1907).

J.F. HEYMANS et G. MULLIE (1907), tentent à leur tour de vacciner les bovidés en insérant dans leur tissu conjonctif des bacilles du type humain contenus dans des sacs de roseau.

M. KLIMMER (1908) cherche à obtenir un vaccin pour la tuberculose bovine à partir du bacille humain, dont il diminue les propriétés pathogènes par passages successifs dans l'organisme de la salamandre. Le vaccin ainsi obtenu, indique l'auteur, est utilisable aussi heureusement, par voie veineuse, que par voie sous-cutanée. Mais là encore, la résistance conférée ne semble pas d'une durée supérieure à celle que donnait le bovo-vaccin de BEHRING.

Th. SMITH (1908) propose l'usage de bacilles bovins atténués comme adjuvant du bacille humain dans la vaccination des bovidés ; mais ce bacille bovin, même atténué, est encore très nocif, puisque dix milligrammes suffisent à tuer un veau au bout de 36 jours.

Ed. HAWTON (1909) reprend les expériences de LÉVY et diminue la toxicité du bacille tuberculeux humain par un séjour dans la glycérine à 80 %. Après deux jours, les émulsions ne tuberculisent déjà plus les cobayes ; à la suite de ses expériences, l'auteur affirme avoir obtenu un état d'immunisation très marqué.

H. VALLÉE (1909) fait l'essai d'un bacille d'origine bovine, isolé par BORREL, très peu virulent pour le cobaye et dont la résorption, à la suite d'injections intraveineuses ou sous-cutanées, paraît relativement aisée et rapide. Mais les bovidés vaccinés

avec ce microbe, n'acquerraient ni plus ni moins de résistance que ceux qui avaient reçu le vaccin de BEHRING, et leurs ganglions retenaient également les bacilles virulents d'épreuve.

Fritz MEYER (1901) prépare un vaccin avec des bacilles tuberculeux sensibilisés avec du sérum antituberculeux de HOCHST. Sous l'influence d'un long traitement par ce vaccin, les animaux, inoculés ensuite avec le virus tuberculeux, font une maladie bénigne à évolution six ou huit fois plus lente que les témoins.

Même chez les cobayes déjà tuberculisés, mais récemment inoculés, le traitement par les bacilles sensibilisés amène, suivant l'auteur, une amélioration telle que l'on peut les considérer, cliniquement du moins, comme guéris. Mais, par la suite, ces brillants résultats ne furent pas confirmés.

L. STEFFEN (1910) emploie sous le nom de « Tebean » une préparation de bacilles tuberculeux humains virulents qui ont été agités pendant quatre jours et demi et à 37°, dans une solution de galactose à 25 %, puis évaporée dans le vide ; ce produit est utilisé à des doses variant de 1/500 à 1/50 de milligramme au début, pour s'élever jusqu'à un milligramme. A l'aide de ce vaccin, employé curativement, STEFFEN a obtenu chez des tuberculeux des résultats nettement favorables, notamment un abaissement marqué de la température.

WEBBS et WILLIAMS (1910) citent le cas d'un cobaye qui a reçu une injection par semaine pendant 41 semaines. Les injections furent successivement de 2, 5, 10, 20, 28, 40, 55, 75, 100 bacilles tuberculeux, finalement 18 et 21.000. La dose infectante des bacilles employés avait pu être fixée à 150. L'animal n'a perdu de son poids (quelques grammes) qu'au début du traitement. Il n'a ensuite cessé d'augmenter. Au bout de huit mois, il n'a pas réagi à la tuberculine ; à l'autopsie, on n'a trouvé aucune lésion tuberculeuse et l'inoculation des organes à d'autres cobayes, s'est montrée négative.

Cette expérience, reprise par A. BRUYANT (1911) n'a pas été confirmée. L'immunisation n'a pas été obtenue.

M. RABINOWITCH (1912) cultive le bacille tuberculeux en présence de petites quantités de formaline. Ce bacille qui a ainsi

perdu sa virulence, injecté sous la peau du cobaye, ne détermine non seulement aucune lésion, mais, chose plus remarquable, il est susceptible de conférer l'immunité. Mais, là encore, on se trouve en présence d'un résultat qui n'a pas été confirmé par la suite.

RAPPIN (1911) vaccine les cobayes avec des bacilles tuberculeux modifiés par l'action d'un sérum spécifique très bactériolitique, qui a fait perdre aux bacilles tuberculeux leurs réactions de coloration et les mène presque à dissolution. Les animaux ainsi traités n'ont présenté, après l'inoculation virulente, qui a tué les témoins, qu'une réaction locale (épaississement sous-cutané, ganglion inguinal disparaissant presque complètement par la suite). L'auteur insiste sur le fait que son vaccin est constitué par des bacilles modifiés réellement et non pas sensibilisés.

FERRAN (1913) voit à l'origine de la tuberculose la bactérie α non acido-résistante, bactérie extrêmement fréquente, qui peut donner naissance à la bactérie γ ou bacille de Koch. La bactérie α , qui est incapable de provoquer des lésions tuberculeuses, a été employée par l'auteur comme vaccin antituberculeux en Espagne et en Amérique du Sud, sans, pour cela, que son efficacité soit démontrée.

CALMETTE et MASSOL (1913) en partant du bacille de FERRAN ne sont pas parvenus à tuberculer les cobayes, et le sérum des animaux traités par la bactérie α renferme bien des anticorps correspondants à ce bacille, mais ne donne pas la déviation du complément avec les antigènes tuberculeux.

A. VAUDREMER (1913) étudie en collaboration avec L. MARTIN l'action de l'extrait philtré d'*Aspergillus fumigatus* sur le bacille tuberculeux. Les bacilles tuberculeux restés en contact pendant un mois à 39° avec cet extrait sont injectés à des lapins. Un mois après, ces animaux sont éprouvés en même temps que des témoins, avec des bacilles bovins virulents. Alors que les témoins sont morts ou étaient déjà très malades, les lapins, préalablement traités, paraissaient vaccinés.

J.M. FADYEAN, A.L. SHEATHER, EDWARDS et MINETT (1913)

vaccinent les bovidés non plus avec des bacilles humains, mais avec des bacilles aviaires et pensent que ce procédé est préférable.

A. BARKER (1915) recherche l'immunisation des cobayes en leur inoculant, à titre préventif, un mélange de gélose glycinée et de bacilles tuberculeux d'origine humaine et de virulence très faible. Mais cette tentative n'est pas couronnée de succès et les animaux vaccinés ne se montrent pas plus résistants que les témoins à l'épreuve de la tuberculisation.

L. BROWN, F.H. HEISE et S.A. PÉTROFF (1915) essayent d'immuniser le cobaye en lui injectant des doses croissantes de bacilles tuberculeux vivants. Les bacilles injectés appartenaient à quatre types de virulence variée. Mais une épizootie est venue interrompre le cours des recherches au quatrième mois. Cependant, BROWN et ses collaborateurs ne se font pas d'illusions sur la valeur du procédé et pensent que tous les cobayes traités auraient, sans l'épizootie, succombé à la tuberculose chronique.

SHIGA, (1917) réalise la culture du bacille tuberculeux en présence d'érythrosine. Il obtient ainsi des souches de bacilles peu virulents pour le cobaye. Ces bacilles ont été utilisés par l'auteur en vue de l'obtention d'un sérum sensibilisant et d'un sérovaccin qui favoriserait, indique SHIGA, la sclérose des lésions tuberculeuses chez l'homme.

Après s'être injecté à lui-même, sous la peau, 2 mmgr. de bacilles tuberculeux vivants, mais atténués, et après avoir constaté l'inocuité de cette injection (état fébrile, passager, abcès froid), SELTER (1922) procède au traitement de malades atteints de tuberculose en leur injectant des bacilles triturés dans un mortier d'agate. Un grand nombre de malades (352) ont été, de la sorte, traités par ce produit de trituration, désigné par l'auteur, sous le nom de « vital tuberculine ». Chez aucun de ces malades, il n'a été observé de troubles pouvant être imputés aux injections. A la suite de ces expériences, l'inocuité de la « vital tuberculine » ne saurait être contestée. Quant à son efficacité, SELTER estime que si elle a paru manifeste chez quelques malades, elle doit être attribuée uniquement à la tuberculine contenue

dans les corps microbiens. Les microbes ainsi injectés ne sont donc pas plus capables de renforcer la résistance des malades que ne le font toutes les autres tuberculines.

R. ARNA, R. AÏYONA et J. OHNAWA (1924) pensent que ce sont les matières grasses qui empêchent le bacille tuberculeux d'être employé comme vaccin. Ces auteurs obtiennent une culture non acido-résistante par addition, au milieu usuel, de saponine et de lipase. Les bacilles, colorés en bleu par le Ziel-Neelsen, ont perdu beaucoup de leur virulence.

R. ARNA et ses collaborateurs indiquent, en outre, qu'ils ont obtenu des résultats, avec ces bacilles modifiés, dans la vaccination des lapins. De même, chez les malades traités par le « A. O. », ils ont observé des signes encourageants.

A. VAUDREMER et G. MONDET (1925) vaccinent des cobayes par injection sous-cutanée de bacilles tuberculeux humains poussés en voile, sur bouillon de pomme de terre sans glycérine, émulsionnés en eau distillée. Ces animaux reçoivent 2 cm³ de cette émulsion à cinq jours d'intervalle. Un mois et demi après, ils sont éprouvés, ainsi que 5 témoins, par instillation oculaire, selon la méthode de CALMETTE et GUÉRIN, d'une goutte d'émulsion de bacilles tuberculeux. Les cobayes témoins sont morts dans un délai de huit à dix-huit jours, avec des lésions ganglionnaires, pulmonaires, articulaires que les auteurs rapportent à la tuberculose ; quatre semaines après l'épreuve, les animaux vaccinés ne présentaient aucune lésion apparente.

V. BISCÉGLIE (1926), en exposant des bacilles tuberculeux vivants et virulents à l'action du radium, observe une atténuation de leur pouvoir pathogène. Une seule irradiation pendant quarante-huit heures, n'est pas suffisante ; par contre, après avoir irradié deux ou trois générations successives, on obtient une culture qui, tout en étant dépouillée de ses propriétés virulentes, aurait acquis, d'après l'auteur, celle de protéger le cobaye contre l'infection par bacilles tuberculeux virulents.

A. MOELLER (1927) procède au traitement des malades atteints de tuberculose en leur frictionnant la peau scarifiée, avec des bacilles tuberculeux. Au niveau de la peau scarifiée, il se

forme, après l'application des bacilles, une lésion locale qui guérit en quelques jours, sans provoquer de réactions ganglionnaires. Les malades soumis à ce traitement voient, indique MOELLER, leur poids augmenter, les sueurs nocturnes disparaître, le nombre des bacilles diminuer dans leurs crachats.

G.G. ARNSTEIN et M. STEINBACH (1928) injectent préventivement à des cobayes le bacille atténué RI de TUDEAU. Les animaux ainsi traités auraient ensuite marqué une résistance beaucoup plus grande à l'inoculation d'épreuve.

J. AUCLAIR (1930) explique le fait que les oiseaux présentent une résistance énorme, vis-à-vis du bacille tuberculeux du type humain, par l'existence, dans le pancréas des oiseaux, de substances agissant sur le bacille tuberculeux et lui conférant des propriétés vaccinales. Partant de ce principe, il met au contact d'un extrait de pancréas frais de poule, des bacilles tuberculeux à l'état vivant et constate que ces bacilles perdent leur virulence. Ce sont ces corps microbiens qui, ainsi modifiés, sont ensuite utilisés par l'auteur dans ses essais de vaccination préventive et curative. Les résultats auraient été, d'après AUCLAIR, des plus favorables. Malheureusement, ils n'ont pu être contrôlés de manière certaine, car l'auteur est mort, sans avoir publié la technique précise de la préparation de son vaccin.

Mais, de tous ces essais de vaccination, la plupart ont dû être abandonnés, faute d'avoir donné des résultats constants.

Il n'en a pas été de même pour le B. C. G. (Bacilles biliés de CALMETTE et GUÉRIN) qui est rentré maintenant dans la pratique courante. En faisant des cultures successives, sur pomme de terre biliée et glycinée à 5 %, d'un bacille bovin virulent, CALMETTE et GUÉRIN ont réussi à le transformer en un bacille qui, tout en demeurant acido-résistant et susceptible de sécréter de la tuberculine, se montre inoffensif pour toutes les espèces animales.

Injecté à forte dose chez le cobaye et le lapin, le B. C. G. provoque toutefois l'apparition de petits follicules tuberculeux, à la surface des poumons, du foie et de la rate ; mais ces tubercules guérissent par la suite, sans laisser de traces.

En 1921, CALMETTE, bien qu'il n'ait pas obtenu une immunité durable chez le cobaye et le lapin, a pu se rendre compte de la parfaite inocuité du B. C. G. Il songe alors à réaliser la vaccination de l'enfant, par voie buccale, dans les premiers jours qui suivent la naissance. Et c'est le début de la vaste expérience qui se poursuit encore, et qui a porté sur des milliers et des milliers d'enfants. Les résultats donnés ont été des plus encourageants, et à la fin de 1930, CALMETTE faisait connaître qu'un septième des enfants naissant en France étaient vaccinés par le B. C. G. Le nombre des sujets vaccinés à cette date était de 280.000 pour la France et 120.000 pour les pays de protectorat. Ces chiffres montrent bien la faveur dont jouit, à juste titre, le B. C. G. auprès du Corps médical.

II. — Vaccins huileux antituberculeux.

Dans la vaccination antituberculeuse, certains auteurs ont eu l'idée d'injecter des microbes enrobés dans des substances visqueuses ou solides : graisses, carbures d'hydrogène à poids moléculaire élevé, etc..., espérant ainsi retarder la diffusion des bacilles dans l'organisme, et parvenir, par la suite, à un état d'immunité durable.

D'autre part, il s'est trouvé que certaines de ces substances employées à cet effet, telles que l'huile de vaseline (A. TODOROFF, 1927) et l'huile d'olive (T. TODA, 1928, M.P. ISABOLINSKY et W.J. GROWITCH 1929) exercent, sur les bacilles tuberculeux, une action susceptible d'en diminuer la virulence et la toxicité ; d'où une nouvelle raison d'expérimenter un procédé qui paraît dès l'abord assez séduisant.

Le premier en date de ces essais de vaccination remonte en 1906. A cette époque, LIGNIÈRES eut l'idée d'employer comme vaccin antituberculeux, une émulsion de bacilles de Koch dans l'huile d'olive. L'auteur obtint ainsi, chez des cobayes, un état de résistance supérieur à celui conféré par les émulsions aqueuses du même microbe.

Mais c'est surtout pendant ces dernières années que la question du vaccin huileux en tuberculose a été étudiée. En 1935, E. et M.T. LAGRANGE signalent que l'on peut injecter impunément à des cobayes des doses considérables et répétées de bacilles vivants et virulents, à condition de les enrober dans de la lanoline ou du tapioca. L'expérience a porté sur douze animaux. Sur ces douze cobayes, neuf ont été éprouvés, et n'ont présenté aucune immunité, appréciable. Des trois autres, non éprouvés, un seul s'est montré tuberculeux, et encore, les auteurs pensent-ils qu'il s'agit là d'un cas de tuberculose spontanée.

Quoi qu'il en soit, ce que l'on peut dire à la suite de cette expérience, c'est que l'injection au cobaye de bacilles de Koch enrobés dans la lanoline est souvent inoffensive. Dans ce cas, elle ne donne aucune immunité appréciable et ne sensibilise pas davantage l'organisme contre une injection virulente.

COULAUD (1935) essaye de réaliser un état allergique durable en se servant, comme vaccin, de bacilles tués par la chaleur (demi-heure à l'autoclave à 120°) et émulsionnés dans la paraffine bouillante. Il injecte un demi cm³ de la paraffine ainsi préparée à une température ne dépassant pas 60° (le point de fusion de la paraffine employée étant compris entre 44 et 56°). Au bout de quelques minutes, en se refroidissant, la paraffine se solidifie et on la sent très bien comme un petit bloc bien limité sous la peau de l'animal.

COULAUD a déterminé, ainsi, à partir du 25^e jour, après la vaccination, un état d'allergie qui se traduit par des intradermo-réactions positives d'une grande intensité. Ces fortes réactions allergiques ont duré plus de deux ans chez certains animaux en expérience. Cependant, l'auteur n'a pas obtenu une vaccination complète, et il a remarqué que la résistance aux injections d'épreuve semble plus marquée au début de l'état allergique, au moment où les intradermo-réactions déterminent des escarres.

Plus tard, bien que les intradermo-réactions demeurent très nettes, la résistance à l'infection paraît fléchir.

A. SAENZ (1936) trouve que l'enrobage dans l'huile de vaseline de bacilles morts de mammifères, aviaires ou paratuberculeux,

produit un accroissement de la sensibilité tuberculinique qui se traduit par une diminution de la période anté-allergique et une augmentation de la réaction.

L'auteur a recherché si des corps gras d'origine végétale ou animale produiraient les mêmes effets.

Dans ce but, il injecte à des cobayes par voie sous-cutanée, des bacilles morts desséchés (souche bovine Vallée cultivée sur Sauton); émulsionnés dans du jaune d'œuf, de la lanoline, de l'huile d'olive ou d'arachide. Ces cobayes éprouvés ensuite par intradermo-tuberculation réagissent en même temps, et avec la même intensité que les animaux témoins, préparés avec des bacilles morts simplement émulsionnés dans l'eau.

Par contre, deux lots d'animaux inoculés avec des bacilles morts émulsionnés dans l'huile d'arachide ou de l'huile d'olive, dans les mêmes conditions que précédemment, présentent une papule nette dès le 20^e jour (le 23^e jour chez les témoins). La réaction allergique devient nécrotique entre le 45^e et le 60^e jour, tandis qu'à la même date, les témoins ne montrent qu'une papule.

SAENZ s'est demandé ensuite si, en ajoutant à l'huile un élément irrésorbable, tel que la lanoline, on ne parviendrait pas à renforcer l'allergie. Mais il n'a pas pu vérifier cette idée.

Dans l'ensemble, les expériences de SAENZ montrent que les bacilles morts, inoculés au cobaye se comportent de façon différente, suivant qu'ils sont enrobés dans des excipients gras, d'origine végétale, animale ou minérale. La lanoline et le jaune d'œuf n'auraient aucune influence sur le pouvoir allergique des bacilles morts. Seul l'enrobage dans les huiles végétales détermine un accroissement des réactions allergiques, dont l'intensité est, cependant, moins grande qu'avec l'huile de vaseline.

E. COULAUD (décembre 1936), poursuivant ses expériences, cherche les rapports qu'il peut y avoir entre l'allergie et l'immunité. Les animaux vaccinés par des bacilles morts enrobés dans la paraffine, présentent encore des réactions allergiques cependant que toute immunité a disparu.

L'auteur prend une parcelle du caséum persistant, déterminé chez un lapin par l'injection vaccinale, et l'inocule, après dilu-

tion, au cobaye ; il obtient ainsi, non seulement une réaction allergique, mais encore une immunité appréciable qui se traduit par une survie à l'injection virulente, des animaux traités par rapport aux témoins tuberculeux (alors que l'allergie persistait seule chez le lapin ayant fourni le caséum).

COULAUD se demande si des injections répétées de son vaccin sont « susceptibles d'entretenir la vaccination chez l'animal allergique », et il indique que c'est le but des travaux qu'il poursuit actuellement.

Nous avons suivi l'évolution de la maladie chez les cobayes, par l'observation des variations de poids et, surtout, en notant l'apparition et le développement des ganglions inguinaux.

L'autopsie enfin nous a montré le plus ou moins grand envahissement des différents organes ainsi que l'aspect des lésions.

Chez les lapins, en plus de la courbe du poids, et de l'autopsie nous avons, en outre, recherché dans le sang de ces animaux :

- 1^o les agglutines ;
 - 2^o le pouvoir bactéricide du sérum ;
 - 3^o la vitesse de sédimentation globulaire ;
 - 4^o le rapport lymphocytes / monocytes,
- essayant, à l'aide de ces différents tests, d'établir un pronostic après le traitement institué.

III. — La réaction d'agglutination ⁽¹⁾.

Longtemps, la réaction d'agglutination a été rendue impossible en tuberculose du fait que les bacilles de Koch en sérum physiologique ne donnaient pas une émulsion, mais restaient agglomérés entre eux.

(1) Pour ce qui concerne la bibliographie de la réaction d'agglutination, se rapporter à la thèse de Doctorat en Pharmacie de Mlle CAMBOULIVES (Montpellier, 1931) : *Contribution à la recherche de l'agglutinine et de la sensibilisatrice dans le sérum des tuberculeux*, pp. 9 à 21.

Cette impossibilité s'est trouvée surmontée, après la découverte en 1898, par S. ARLOING et P. COURMONT, des cultures liquides homogènes. Enfin, la culture sur milieu solide (Sabouraud glyciné et glucosé) du bacille tuberculeux à son stade jeune, a permis à A.-Ch. HOLLANDE et Mlle J. PENN (1933), de mettre au point une nouvelle technique d'agglutination « dont les résultats sont plus sensibles que ceux fournis par la technique habituelle d'ARLOING et COURMONT » (Mlle CAMBOULIVES, 1931).

Quant à la valeur de la séro-réaction agglutinante en tuberculose, bien qu'elle ait été discutée par de nombreux auteurs (FRAENKEL 1900, BECK et Mme RABINOWITCH, DE NOBILE et BEYER, V. GRYZEZ et JOT), nous retiendrons, cependant, que COURMONT lui accorde une grande confiance en tant qu'élément de pronostic.

Cette réaction (technique de HOLLANDE) est d'ailleurs effectuée d'une façon courante au laboratoire de notre Faculté de Pharmacie, sur la demande des médecins des Hôpitaux de Montpellier.

IV. — Pouvoir bactéricide du sérum des tuberculeux.

En 1898, P. COURMONT démontrait que le liquide des pleurésies tuberculeuses, ajouté à du bouillon glyciné, empêchait ou retardait les cultures homogènes du bacille de Koch.

Ces expériences furent reprises en 1926 par P. COURMONT et GARDÈRE, qui en précisèrent la technique.

Ce sont ces mêmes auteurs qui ont appliqué cette technique à la recherche du pouvoir bactéricide du sérum sanguin des tuberculeux.

Des tubes d'eau peptonée glycinée sont additionnés à des taux différents ($1/2$, $1/4$, $1/8$) de sérum du malade. Des tubes

d'eau peptonée glycinée pure, servent de témoins. Tous ces milieux ainsi préparés sont ensemencés avec une goutte d'une culture homogène contenant 20 millions de bacilles de Koch (pipette donnant 20 gouttes au cm^3). Après quatre ou cinq jours à l'étuve à 37° , on voit le trouble microbien apparaître dans les tubes témoins, alors que les milieux contenant le sérum se montrent bactéricides et demeurent clairs. Ce n'est que quelques jours plus tard, alors que les cultures des milieux témoins sont déjà très opaques, que l'on voit apparaître le trouble dans le tube contenant la plus faible dilution de sérum. Le quinzième jour, par transparence sur fond noir, on compare les tubes contenant la dilution de sérum sanguin aux témoins. L'indice du pouvoir bactéricide est alors déterminé par le chiffre de la dilution la plus faible en sérum, dont la culture a un retard évident. Ce pouvoir est exprimé par les nombres 8, 4, 2, 1, 0, nombres proportionnellement inverses des dilutions considérées.

En 1930, COURMONT et GARDÈRE publient les résultats obtenus chez 64 malades tuberculeux. Sur 33 cas à pouvoir bactéricide fort (+ 8, + 4), il y a eu 28 guérisons et 5 morts, soit une proportion de 15,5 %. Sur 19 cas à pouvoir bactéricide moyen (+ 2), 7 seulement ont eu une bonne évolution ; il y eut 7 décès, soit 36 % ; les autres cas eurent une évolution médiocre. Sur 12 cas à pouvoir bactéricide faible ou nul, 4 seulement eurent une évolution favorable ; 6 moururent, soit une proportion de 50 %.

D'après ces résultats, les auteurs concluent que le pouvoir bactéricide du sérum sanguin est très variable chez les tuberculeux. Lorsqu'il est élevé, il coïncide avec des formes à tendance très curable. Il peut, au contraire, être moyen ou peu élevé ; dans ces cas, les formes sont en général graves, extensives, mortelles. En d'autres termes, le pouvoir bactéricide du sérum des tuberculeux, lorsqu'il est élevé, est favorable à l'évolution de la maladie vers la guérison, tandis que la faiblesse ou l'absence de ce pouvoir bactéricide indique une défaillance des processus organiques de défense.

Chez d'anciens tuberculeux guéris, le pouvoir bactéricide ne

semble pas rester élevé, et s'établit à un taux moyen. De même, l'adulte non tuberculeux présente lui aussi un pouvoir bactéricide moyen (+ 2).

Ce pouvoir bactéricide varie avec les différentes espèces animales.

Il est de + 8 ou + 4 chez le cheval, de + 4 chez la vache, + 2 chez la chèvre, le lapin, le cobaye.

Le pouvoir bactéricide paraît très résistant aux différentes causes de destruction. Le chauffage à 60° pendant une heure ne le modifie pas. La filtration sur bougie de porcelaine ne le diminue pas. Le vieillissement d'un mois, du sérum conservé au frais et à l'obscurité, l'abaisse légèrement.

D'autre part, P. COURMONT et GARDÈRE ont remarqué que chez certains animaux, le pouvoir bactéricide et le pouvoir agglutinant semblent marcher de pair. Le cheval, qui présente le plus fort pouvoir bactéricide, présente aussi le plus fort pouvoir agglutinant. L'homme, le lapin, le cobaye, ont un pouvoir agglutinant à peu près nul, et un pouvoir bactéricide ne dépassant guère + 2.

La chèvre fait exception, car son sérum est très agglutinant et son pouvoir bactéricide n'est pas plus élevé que celui du lapin et du cobaye.

Dans nos essais de prémunition, effectués sur le lapin, nous avons recherché si le pouvoir bactéricide du sérum de nos animaux traités n'était pas augmenté, ce qui, d'après COURMONT et GARDÈRE, nous aurait permis d'émettre un pronostic favorable quant à l'évolution de la maladie.

V. — La vitesse de sédimentation globulaire et la tuberculose ⁽¹⁾.

Lorsque, dans une pipette, on recueille du sang en empêchant sa coagulation, grâce à l'addition de citrate de soude par exemple, on voit, après un certain temps, se former trois couches distinctes : la première opalescente, ou plus ou moins claire, est formée par le plasma surnageant ; la deuxième, très mince, est donnée par les globules blancs ; la troisième enfin, est formée par les globules rouges réunis au fond de la pipette.

Le temps nécessaire pour que s'opère cette séparation constitue la vitesse de sédimentation globulaire.

Ce temps est variable ; de cette variabilité dépend tout l'intérêt.

La réaction de sédimentation fut découverte par BIERNAKI en 1894. Plus il y a de fibrinogène dans le sang, plus la sédimentation des globules est rapide. D'autres facteurs, tels que l'intensité de l'électricité négative des globules et la propriété agglutinante du plasma sanguin, exercent une influence sur la V. S.

Cette V. S. se trouve accélérée au cours de nombreuses maladies : tumeurs malignes, rougeôle, scarlatine, typhoïde, syphilis. Ce n'est donc pas une réaction spécifique de la tuberculose. De plus, à côté des causes pathologiques, on trouve des causes de variations physiologiques. La V. S. varie avec les périodes pré ou post-prandiales, avec la menstruation, avec l'âge ; elle est beaucoup plus rapide chez l'adulte que chez le nourrisson, et surtout beaucoup plus rapide chez l'adulte que chez le vieillard.

Pour certains auteurs, le nombre des facteurs influençant la V. S. est si important, qu'il en éloignerait tout l'intérêt.

⁽¹⁾ Nous noterons la vitesse de sédimentation globulaire par l'abréviation V. S.

Il n'en est pas moins vrai que cette réaction a été souvent considérée comme pouvant donner d'utiles indications en tuberculose pulmonaire.

Pour A. DELHAYE (1923), elle reflète l'état du milieu intérieur « souvent trouble, avant que tout symptôme ne se montre ; « encore trouble, longtemps après que tout signe clinique a « disparu. »

W.H. MORRISS (1924) indique que la V. S. est augmentée dans les cas de tuberculose en activité, alors qu'elle est, en général, normale dans les cas qui s'améliorent.

M. SALMON et J. VALTIS (1922) ainsi que P. MEIGNANT (1925) n'accordent pas à la V. S. une grande valeur diagnostique en tuberculose, mais ils lui reconnaissent une certaine utilité au point de vue pronostic. Cependant, ajoute P. MEIGNANT, dans chaque cas particulier, la vitesse de sédimentation des hémacies n'est qu'un élément d'appréciation qui doit s'ajouter aux autres.

S. WOUSSOVIEZ (1928) pense, au contraire, que la V. S. est une réaction trop capricieuse pour servir d'élément pronostic dans la tuberculose, surtout dans les cas avancés. Mais il croit que la méthode présente une certaine utilité, pour établir le diagnostic différentiel des cas douteux de tuberculose pulmonaire.

T. AKAZAWA (1930) a appliqué la V. S. dans 201 cas de tuberculose infantile ; il confirme ce que l'on sait déjà sur cette réaction ; il signale cependant que, dans des cas graves, tels que méningite, tuberculose miliaire, la sédimentation n'a pas été accélérée, mais retardée.

H.B. OEKONOMOPOULOS (1930) estime qu'à l'aide de la V. S. on peut apprécier les résultats fournis par les divers traitements de la tuberculose (pneumothorax, sels d'or).

Dans les cas qui présentaient, à la suite de ces traitements, une amélioration de l'état général ou local, il était enregistré un ralentissement progressif du temps de sédimentation.

R. HERRMANN (1930) trouve, chez les cobayes infectés par le bacille de Koch, une augmentation de la V. S. après l'apparition des ganglions correspondant au point injecté. La vitesse de sédi-

mentation passe par un maximum, au moment du chancre d'inoculation, pour reprendre ensuite une valeur voisine de la normale.

R. HERRMANN donne en 1931 le résultat de ses observations faites sur des tuberculeux humains. Il indique que la vitesse de sédimentation globulaire peut être normale, ou voisinant avec la normale, chez des malades pulmonaires assez atteints, mais ayant conservé un bon état général. Cette vitesse de sédimentation peut être modifiée par un traitement : soit augmentée par un traitement amenant un état congestif de l'organe malade, comme la tuberculine, les sels d'or ; soit diminuée par un traitement qui atténue l'état congestif de l'organe malade, un pneumothorax par exemple.

J.L. DUFOUR et W.E. BADOVIN (1930) ont étudié le Vernes et la V. S. en tuberculose pulmonaire ; les résultats fournis ont été parallèles.

A. ARNOLD et P. VEILLES (1930), H. ROCHE (1932), J. KAMINSKY, D.L. DAVIDSON (1932), R.R. TRAIL (1933), apportent de nouvelles affirmations de la valeur pronostique de la V. S. en tuberculose.

Expérimentant sur des cobayes, KONRAD E. BIRKAUG (1935) trouve que le rapport Lymphocytes/Monocytes est en corrélation étroite avec la vitesse de sédimentation et les deux réactions, affirme l'auteur, sont des indications fidèles de l'évolution de la tuberculose expérimentale et de son pronostic.

W.O. KILLEY (1936) constate que dans les processus tuberculeux, les indications fournies par la V. S. et la radiographie concordent.

F. DWELSHAUVERS a étudié (1936) la V. S. dans la tuberculose expérimentale chez le lapin.

Voici un résumé des intéressantes expériences de l'auteur.

DWELSHAUVERS injecte à ses animaux des bacilles tuberculeux provenant de colonies lisses (ce qui, d'après L. NÈGRE et J. VALTIS, 1934, confère au cobaye et au lapin une certaine résistance à une inoculation de bacilles de Koch virulents). Il recher-

che ensuite la vitesse de désimentation avant l'épreuve virulente et la trouve normale, ne dépassant pas 1 mm. 5 à 2 mm. 5, pour une colonne sanguine de 6 cm.

Puis, les lapins traités sont éprouvés, par une injection de bacilles tuberculeux virulents souche Vallée, en même temps qu'un lot de lapins neufs qui servent de témoins.

Chez les lapins vaccinés, la vitesse de sédimentation reste rigoureusement normale ; par contre, chez les témoins, elle s'est accélérée à partir de la sixième semaine, pour atteindre le maximum dans la période pre-mortem.

L'auteur a, en même temps que la sédimentation globulaire, recherché la formation d'anticorps qu'il a dosés par le procédé de CALMETTE et MASSOL. De ses expériences, il ressort que l'injection de bacilles tuberculeux à colonies lisses, produit chez le lapin une abondante formation d'anticorps tuberculeux qui diminuent rapidement. La résistance que les animaux ainsi prémunis présentent vis-à-vis d'une injection tuberculeuse virulente, n'est pas en rapport avec la teneur de leur sang en anticorps, car la courbe de ces derniers évolue sensiblement de la même façon chez les lapins traités et chez les lapins témoins. Par contre, la vitesse de sédimentation globulaire, très accélérée chez les animaux infectés, reste normale chez ceux qui ont été prémunis avec des bacilles à colonies lisses avant l'épreuve virulente.

Diverses techniques ont été proposées pour effectuer la mesure de la V. S.

Tantôt, on mesure le temps nécessaire pour que le plasma atteigne une certaine hauteur ; tantôt, c'est le temps qui reste constant : on note alors les variations de la colonne de sérum dans ce temps donné.

Voyons quelques-unes de ces techniques.

1. Technique de LINTZENMEIER.

Il faut un tube de verre de 6 à 7 centimètres de hauteur, de 5 mm. de lumière et fermé à l'une de ses extrémités. On y met un centimètre cube d'eau, on marque le niveau et on fait un deuxième trait à 18 mm. au-dessous du précédent. On a ainsi un tube de LINTZENMEIER. Dans une seringue très précise,

on aspire 2/10 de cm^3 de solution citratée à 5 %, et 8/10 de cm^3 de sang. On refoule ce sang citraté dans le tube. On note l'heure H. On note le deuxième temps H' au moment où la limite inférieure de la nappe plasmatique atteint le deuxième trait. Le nombre de minutes écoulées entre H et H' correspond à la V. S.

2. Technique de WESTERGREEN.

Elle est plus rapide que la précédente. On utilise un tube gradué de 300 millimètres de haut et d'un diamètre intérieur de 2 mm. 5. Une marque se trouve à 20 cm. du fond du tube. On emploie comme anticoagulant une solution de citrate de soude à 3,8 %.

Pour la technique proprement dite, il y a deux procédés :

A) Procédé de ZEHNTER :

On recueille le sang par ponction veineuse dans la seringue graduée, une partie de solution de citrate pour quatre parties de sang. On remplit du mélange le tube gradué jusqu'à la marque correspondant à 20 cm.

B) Procédé de GRIMBERT :

On recueille 0 cm^3 3 de sang dans 1 cm^3 de solution citratée ; on verse le mélange dans le tube jusqu'à la marque 20 cm. On lit après une heure, la hauteur de la couche qui surmonte les globules rouges.

CORDIER et CHAIX (1935) ont à leur tour proposé une troisième méthode qui serait beaucoup plus simple : 2 cm^3 de sang citraté sont mis dans des tubes à hémolyse ordinaires. On note la hauteur du plasma dans un temps donné.

Est aussi à retenir le procédé de BALACHOWSKI (1926). L'auteur se sert d'une pipette capillaire de 1 mm. de diamètre (rincée auparavant dans une solution de sulfarsénol anticoagulante, ou d'oxalate de potasse). Il aspire une grosse goutte de sang obtenue par simple piqure du bout du doigt. La hauteur de la colonne de sérum est ensuite mesurée au bout de 15, 30, 60 minutes.

C'est une méthode très voisine de celle-ci, que nous avons employée pour mesurer la V.S. des hémacies chez nos lapins. Elle sera décrite ultérieurement.

VI. — Le rapport Lymphocytes Monocytes en tuberculose.

Les modifications morphologiques du sang au cours de l'infection tuberculeuse ont été étudiées depuis longtemps. Le premier essai d'application à la clinique fut effectué par ARNETH (1904). Mais à l'heure actuelle, la classification des polynucléaires, selon le nombre des lobes de leur noyau, n'est plus guère utilisée. Par contre, le résultat des recherches des auteurs anglais et américains sur la valeur de la formule blanche, et, plus particulièrement, du rapport Lymphocytes/Monocytes, en tant qu'élément de pronostic au cours de la tuberculose, a été retenue par les phtisiologues.

En 1909, trois auteurs français, ÉTIENNE, RÉMY et BOULANGER, étudient l'action de la tuberculine sur les globules blancs du sang des tuberculeux âgés. Les auteurs constatent comme réaction immédiate (après vingt-quatre heures) une diminution des polynucléaires en même temps qu'un accroissement des mononucléaires. Au bout de six mois, la réaction est inversée, les polynucléaires ont augmenté et les mononucléaires ont diminué.

R.G. HUSSEY (1921) prépare des cobayes par inoculation sous-cutanée d'une faible dose d'un bacille tuberculeux humain, non virulent, puis, après trois semaines, les animaux reçoivent une forte dose d'un bacille humain virulent. Comparés aux témoins, ces cobayes montrent une leucocytose sanguine consistant surtout en lymphocytose. Lymphocytose que l'auteur indique comme jouant un grand rôle dans la résistance à l'infection.

M.S. VAGLIANO (1921) note après l'injection au lapin de bacilles tuberculeux vivants, une augmentation considérable des globules blancs. Quant à la formule leucocytaire, elle montre, indique-t-il, des oscillations très accusées, mais aussi très irrégulières.

A. FISCHER, E. AUBERTIN et A. FONTAN (1922) constatent à la suite de fortes doses de tuberculine chez des cobayes normaux, une réelle augmentation des polynucléaires et un abaissement des lymphocytes.

E. BERTÉ (1923) fait la même observation à la suite de la tuberculation de bovins tuberculeux.

Nous arrivons ainsi aux travaux de R.S. CUNNINGHAM, F.R. SABIN, S. SUGIYAMA, et J.A. KINDWALL (1925). Pour eux, la tuberculose est une maladie de monocytes. Ce sont les monocytes qui ont ingéré des bacilles tuberculeux, qui se transforment en cellules épithélioïdes. Il est impossible de dire si cette transformation se fait sous l'influence d'une substance chimique produite par l'infection, ou simplement sous l'influence des bacilles qui vivent dans le monocyte.

Un fait leur paraît en tout cas certain ; c'est que les monocytes prédominent sur les lymphocytes qui sont en proportion plus élevée dans les cas évoluant favorablement. Pour eux, le problème de l'immunité dans la tuberculose consiste à favoriser l'augmentation des lymphocytes, à combattre celle des monocytes et à stimuler les activités diastasiques de ces deux éléments.

A. PRUNNEL (1926) recherche les relations qui peuvent exister entre la formule leucocytaire et la présence dans le sang d'anticorps tuberculeux. Dans la majorité des cas, la présence d'anticorps tuberculeux a coïncidé avec « une lymphocytose relative accompagnée d'une monocytose discrète ».

E.M. MÉDLAR et G.J. RASTLIN (1927) indiquent qu'un accroissement simultané du nombre des neutrophiles et des monocytes doit faire craindre une aggravation du processus tuberculeux, tandis qu'une augmentation des lymphocytes et des monocytes serait d'un bon pronostic.

W.H. MORRIS et S.H. TAN (1927) ont prélevé le sang de 200 tuberculeux ; ils ont trouvé que le rapport entre le pourcentage des lymphocytes et celui des monocytes reste bas dans les formes extensives de l'infection ; il tend au contraire à s'élever graduellement lorsque la maladie évolue vers la guérison.

R.S. CUNNINGHAM et E.T. TOMPKINS (1928) arrivent aux mê-

mes conclusions. L'augmentation des monocytes dans le sang des tuberculeux est proportionnelle à la gravité de l'infection, de telle sorte qu'elle renseigne sur l'extension du processus morbide. D'autre part, les lymphocytes du sang augmentent lorsque l'infection régresse et diminuent quand elle s'aggrave. Le rapport lymphocytes/monocytes fournit ainsi de précieuses indications pronostiques.

Pour J. BREDELL (1929), l'augmentation des monocytes est tantôt un signe guérison, tantôt un signe d'aggravation, suivant qu'elle est accompagnée ou non d'un accroissement du nombre des lymphocytes. Le rapport lymphocytes/monocytes doit donner ainsi l'indication demandée.

W. CAMP et F. LUTON, E. TOMPKINS et R. CUNNINGHAM (1929) injectent des bacilles humains vivants et virulents au cobaye. Les modifications de la formule leucocytaire consistent en une diminution du nombre des lymphocytes et en une augmentation des monocytes, surtout aux approches de la mort.

J.W. FLINN et R.S. FLINN (1929), A. ESCANAVERINO (1930), confirment les conclusions d'auteurs précédemment cités : en tuberculose, un pourcentage élevé de monocytes, lorsqu'il s'accompagne d'un pourcentage faible ou normal de lymphocytes, indique une lésion en évolution ; une élévation du pourcentage des lymphocytes signifie, au contraire, que la tendance à la guérison augmente.

T. DE SANCTIS MONALDI (1930), chez les cobayes inoculés à l'ultravirus tuberculeux bovin, observe deux types de formule leucocytaire : l'une où le rapport lymphocytes monocytes est toujours élevé (6,15 à 8,10), l'autre où il diminue (2,6 à 2,4) jusqu'à devenir négatif. Le premier type s'observe chez les animaux qui se rétablissent, le second chez ceux qui présentent une hypertrophie plus ou moins marquée du système ganglionnaire et qui meurent cachectiques.

Le même auteur (1930), chez les cobayes inoculés avec de faibles doses de B.C.G., constate d'abord une diminution du rapport lymphocytes/monocytes, durant la diffusion de l'infection, puis, une élévation très marquée de ce rapport, et enfin un retour à la normale.

G. PITTALUGA et F. GARCIA (1929), chez les enfants vaccinés avec le B.C.G. avaient constaté une monocytose précoce, s'élevant à 15 %, accompagnée, ou plus souvent suivie, par une lymphocytose prolongée.

Par contre, V.B. DOLGOPOL et R.H. STITT (1932) trouvent que les fluctuations dans le nombre des monocytes et des lymphocytes, sont, en général, peu marquées chez les enfants vaccinés avec le B.C.G.

B.K. WISEMAN et C.A. DOAN (1934) expriment, ce qui était déjà connu, que dans la tuberculose de l'homme adulte, l'élévation du rapport lymphocytes/monocytes a une signification favorable, alors qu'un abaissement de ce même rapport indique, le plus souvent, une aggravation de la maladie.

F. VAN DEINSE et E. LOUKIDIS (1936) immunisent des lapins par injections mi-partie intraveineuses, mi-partie sous-cutanées de bacilles aviaires S ou atypiques S tués par le chauffage, vis-à-vis d'une inoculation intraveineuse massive de bacilles vivants virulents. Les auteurs ont suivi les réactions hématologiques qui ont accompagné cette immunisation. Les voici résumées, car elles nous intéressent particulièrement.

Au cours de l'immunisation, s'installe, petit à petit, une lymphocytose moyenne ; en même temps, on assiste à une diminution, et souvent, à une disparition des monocytes. L'injection massive de bacilles virulents est suivie immédiatement par une forte neutrophilie chez les animaux qui résistent et d'une ébauche de neutrophilie chez ceux qui meurent de choc. Cette neutrophilie fait place, ensuite, à une forte lymphocytose dépassant de beaucoup celle existant avant l'épreuve. Mais les monocytes qui avaient disparu, ou fortement diminué au cours de l'immunisation, réapparaissent après l'épreuve.

P. BOURGEOIS et Mme A. BOQUET JÉSENSKY (1936) ont repris, en France, à l'hôpital-sanatorium de Brévannes, les recherches des auteurs américains sur la formule leucocytaire et, plus particulièrement, sur le rapport lymphocytes/monocytes, auquel ils attribuent une réelle valeur pronostique en tuberculose : « Son étude systématique semble être un des moyens les plus fidèles

« de suivre, pour ainsi dire, intimement, l'évolution de l'affec-
« tion, ses incidents et ses accidents. » « Elle constitue un élément
« facile à obtenir et à interpréter pour établir le pronostic et
« permettre d'entrevoir les possibilités d'amélioration et de gué-
« rison. »

MÉTHODES ET TECHNIQUES

I. — Origine et caractères de la culture de bacilles tuberculeux, qui nous a servi à préparer nos émulsions vaccinales.

La souche de bacilles tuberculeux que nous avons utilisée dans nos essais de vaccination, provient du repiquage, sur gélose de Sabouraud glycinée et glucosée, d'une culture homogène de bacilles de Koch en milieu liquide de S. ARLOING et P. COURMONT.

Le premier repiquage fut effectué en mars 1931, par Mme G. HOLLANDE, au cours de recherches cytologiques sur la flore bactérienne. Au début, la souche fut entretenue par repiquages successifs tous les trois à cinq jours. Dans la préparation de nos émulsions vaccinales, nous avons utilisé des cultures ayant poussé en 48 heures.

Le milieu de Sabouraud glyciné et glucosé renferme :

Glucose	5 gr.
Peptone	5 gr.
Gélose	9 gr.
Glycérine	25 gr.
Eau de source	500 cm ³

On laisse macérer la gélose avec l'eau pendant douze heures. On ajoute ensuite le glucose, la peptone et la glycérine. On porte à 120° à l'autoclave. La répartition se fait dans des tubes que l'on stérilise à 115° pendant 25'. On incline convenablement les tubes, avant leur refroidissement.

Sur ce milieu, on obtient, quarante-huit heures après le repiquage, des stries épaisses d'un blanc crémeux. Ces bacilles tuberculeux définis « Stade jeune » par le professeur A.-Ch. HOLLANDE, donnent, en sérum physiologique, une émulsion qui reste stable pendant plusieurs jours.

Examinés au point de vue cytologique, après coloration au Ziel-Neelsen, les formes microbiennes de notre souche n'ont présenté qu'une faible acido-résistance. Après coloration aux éosinates à la soude, les corps microbiens ont montré, au contraire, un protoplasme cyanophile abondant, renfermant un ou deux paranucléosomes (1).

Au point de vue toxicité, les bacilles de cette souche injectés au cobaye et au lapin, se sont montrés « pratiquement avirulents » ou, tout au plus, très faiblement virulents ». (Thèse de Pharmacien Supérieur, Mlle PENN, Montpellier 1936.)

Il semble bien qu'il y ait, là, un point de départ intéressant pour des essais de vaccination.

II. — Préparation des vaccins.

Vaccin vivant aqueux.

Les bacilles sont prélevés à l'anse de platine sur une culture de quarante-huit heures (gélose Sabouraud glycinée et glucosée) et sont émulsionnés en sérum physiologique à 7,5 ‰. On dissocie longuement la charge du fil de platine sur la paroi du

(1) HOLLANDE (A.-Ch.) et HOLLANDE (Mme G.). — Etude cycologique de quelques microbes pathogènes. Leurs cycles évolutifs. (*Archives de Zoologie Expérimentale et Générale*, 1932, t. 72, fasc. 6. Protistologica N° XXXII.)

tube au-dessus du niveau du liquide. On roule ensuite, très lentement, le tube entre les doigts et on obtient ainsi une émulsion parfaitement homogène.

Vaccin vivant huileux.

Voici la composition de notre mélange huileux :

Lanoline	1 gr. 50
Glucose	0 gr. 01
Huile d'olive	100 gr.

Dans un mortier, on met d'abord le glucose, puis la lanoline. La lanoline absorbe le glucose. On ajoute ensuite l'huile d'olive. On porte le tout dans une capsule au bain de sable jusqu'à dissolution complète.

On stérilise en tubes scellés à l'autoclave à 120°, pendant vingt-cinq minutes.

Pour la préparation de l'émulsion huileuse vaccinale, on opère de la façon suivante :

Dans un tube de verre épais, on laisse glisser quelques boules de verre ; on stérilise au four Pasteur. À l'aide d'une pipette Pasteur stérile, on fait tomber dans le tube une ou deux gouttes du mélange huile d'olive-lanoline-glucose. Puis, on dépose au contact des perles, à l'aide de l'anse de platine, une petite quantité de bacilles de notre souche. On agite fortement ; on ajoute ensuite, d'abord goutte à goutte, puis plus rapidement, une dizaine de cm³ du liquide huileux, en ayant bien soin d'agiter longuement les boules de verre, entre chaque nouvelle addition.

On obtient, ainsi, aussi bien qu'en sérum physiologique, une émulsion parfaitement homogène.

NUMÉRATION DES BACILLES
A L'AIDE DU DIAPHANOMÈTRE DE HELLIGE.

Une première numération des bacilles en suspension dans le sérum physiologique a été faite par la méthode au bleu de Nil de A.-Ch. HOLLANDE et Mlle G. CRÉMIEUX. La première numération des bacilles en suspension huileuse a été faite à l'huile

iodée. Dans les deux cas, les numérations ont été faites sur des émulsions très riches en corps microbiens. A partir de ces émulsions mères et de leurs dilutions connues, nous avons pu établir, à l'aide du diaphanomètre de HELIGE, des tests d'opalescence.

L'appareil de HELIGE est constitué essentiellement par une cellule photoélectrique en relation avec un microvoltmètre. Cette cellule photoélectrique, lorsque l'appareil est en ordre de marche, reçoit la lumière d'une ampoule électrique. Entre l'ampoule et la cellule, on peut interposer une petite cuve rectangulaire, ainsi qu'un écran ayant une ouverture de 1 cm. Si le liquide contenu dans la cuve est opalescent (même très légèrement), la lumière impressionnant la cellule photoélectrique va être diminuée, et le microvoltmètre indiquera une variation de courant.

Deux résistances branchées sur le voltmètre permettent de régler l'appareil.

a) Bacilles en suspension aqueuse.

Dans une première phase, nous interposons du sérum physiologique à 7,5 ‰ entre l'ampoule et la cellule photoélectrique ; à l'aide des résistances nous amenons l'aiguille du microvoltmètre au point 100. Nous remplaçons ensuite le sérum physiologique pur, par notre suspension microbienne de concentration connue. Le voltmètre indique alors une diminution d'intensité du courant (la résistance n'ayant pas varié) et l'aiguille s'arrête sur un chiffre que nous notons.

Nous renouvelons la même opération avec des dilutions connues de l'émulsion mère, et nous obtenons ainsi tout un étalonnage, qui nous a, par la suite, dispensé de la numération au bleu de Nil toujours délicate à effectuer.

b) Bacilles en émulsion huileuse.

La technique a été la même. La numération de l'émulsion mère huileuse avait été faite (difficilement, il est vrai), à l'huile iodée. Nous avons réglé le microvoltmètre au point 100, lorsque la cuve contenait le liquide huileux stérile, et nous avons ensuite

établi nos tests d'opalescence comme pour la suspension aqueuse.

Par la suite, nous avons opéré, pour nos numérations de bacilles, soit en émulsion huileuse, soit en émulsion aqueuse, par égalité. Nous avons, en effet, remarqué, au moment de notre étalonnage, qu'il n'y avait pas proportionnalité entre les déviations indiquées par le voltmètre et les concentrations des suspensions microbiennes.

Toutes nos numérations au néphélomètre ont été faites avec des émulsions bacillaires stérilisées à l'autoclave à 120° pendant 25 minutes.

Vaccin huileux mort.

Nous avons aussi employé un vaccin constitué par des bacilles morts, tués par l'iode suivant la méthode de RANQUE et SÉNEZ, desséchés dans le vide, dégraissés à l'acétone, puis émulsionnés dans l'huile d'olive-lanoline. La numération avait été faite avant le dégraissage, par la méthode au bleu de Nil.

La préparation détaillée de ce vaccin sera donnée dans un travail (1) actuellement en cours, effectué dans le service de M. le Professeur A.-Ch. HOLLANDE.

III. — Emulsions destinées à la tuberculisation.

Les émulsions destinées à la tuberculisation des lapins ont été faites à partir de bacilles de Koch bovins, souche Vallée. Pour le cobaye, nous avons utilisé le bacille tuberculeux humain (souche Ratti). Ces deux cultures sont entretenues au laboratoire par repiquages effectués tous les mois, sur pomme de terre glycérinée à 5 %.

La préparation de l'émulsion microbienne est la même dans les deux cas, et s'effectue à l'aide du tube à boules de verre, d'une façon identique à celle indiquée pour la préparation de l'émulsion vaccinale huileuse de bacilles vivants.

(1) *Clef-thèse de Doctorat en Pharmacie* Armand HOLLANDE, 1938:

L'émulsion virulente se fait en eau carbonatée à 0,10 ‰ et doit être décantée une première fois une demi-heure après sa préparation, puis, une seconde fois, après un repos de douze heures à la glacière à + 4°.

Pour cette émulsion, comme pour nos émulsions vaccinales, nous avons fait une première numération (au bleu de Nil). Et, avec des dilutions de l'émulsion mère, nous avons pu obtenir au diaphanomètre de HELLIGE, des tests d'opalescence que nous avons utilisés par la suite.

Le point 100 était pris lorsque la cuve contenait de l'eau carbonatée stérile à 0,10 ‰.

IV. — Vaccination et Tuberculisation.

La vaccination des lapins et des cobayes a été effectuée à la cuisse gauche, dans les essais de vaccination sous-cutanée ; sur le flanc droit et sur le flanc gauche, dans les essais de vaccination par voie intradermique.

La tuberculisation des cobayes a eu lieu par injection sous-cutanée à la face interne de la cuisse droite. Les lapins ont été éprouvés par l'émulsion virulente injectée par voie intraveineuse à la veine marginale de l'oreille droite.

V. — Recherche des agglutinines.

a) *Obtention du sérum.*

Le sang a été prélevé sur l'animal par ponction de la veine marginale de l'oreille gauche, à l'aide d'une aiguille stérile à biseau court, de 8/10 ou 9/10 de mm. de diamètre. Recueilli dans un tube stérile, le sang était abandonné à la glacière (+ 4°) jusqu'au lendemain. Le sérum ayant alors exudé, était prélevé à la pipette stérile, en vue de la recherche des agglutinines.

b) *Origine de la culture et préparation de l'émulsion destinées aux réactions d'agglutination.*

La culture utilisée était la même que celle employée pour nos essais de vaccination, et l'émulsion, destinée aux réactions d'agglutination, était préparée de la même façon que notre vaccin vivant aqueux.

L'émulsion pour agglutination, devait donner au diaphanomètre une opalescence correspondant à une teneur de 40 millions de bacilles au cm³.

c) *Technique d'agglutination.*

Nous avons utilisé la technique de A.-Ch. HOLLANDE et J. PENN. Dans une première série de tubes à hémolyse, nous effectuons, par addition d'eau physiologique stérile à 7,5 ‰, des dilutions croissantes des sérums à examiner. Les taux de dilution ont varié, suivant le cas, de 1/2 à 1/35.

Dans une seconde série de tubes à hémolyse, nous établissons la réaction en introduisant dans le premier tube 0 cm³, 2 de sérum pur, dans le second tube 0 cm³, 1 de sérum pur, et dans les suivants 0 cm³, 1 des dilutions croissantes, 1/2, 1/3, 1/4, etc.; à tous ces tubes, nous ajoutons, à l'aide de pipettes graduées et stériles, 0 cm³, 9 d'émulsion microbienne. Ce qui donne comme dilution définitive les taux de :

$$\frac{1}{5}, \quad \frac{1}{10}, \quad \frac{1}{20}, \quad \frac{1}{30}, \quad \frac{1}{40}, \quad \text{etc.}$$

Ces tubes sont portés à l'étuve à 37° en même temps qu'un tube témoin contenant 0 cm³, 9 d'émulsion microbienne. La lecture des résultats est effectuée à la sixième et à la vingt-quatrième heure. Nous avons retenu les résultats de la vingt-quatrième heure.

VI. — Recherche du pouvoir bactéricide du sérum sanguin.

COURMONT indique que la recherche du pouvoir bactéricide doit se faire sur un milieu dont le volume total doit être de 5 cm³. Dans ces conditions, un pouvoir bactéricide au quart nécessite un centimètre cube et quart de sérum sanguin. Une telle quantité de sérum est très difficile à obtenir, par ponction de la veine marginale de l'oreille, chez un lapin.

Nous avons cru pouvoir résoudre la difficulté en remplaçant les tubes à essais indiqués par COURMONT (12 mm. de diamètre interne) par de petits tubes à hémolyse, et en employant un volume total de milieu de culture de 1 cm³ seulement (1).

Nous avonsensemencé nos milieux, en vue de la recherche du pouvoir bactéricide, avec une émulsion en eau physiologique de bacilles tuberculeux poussés en quarante-huit heures sur gélose de Sabouraud glycinée et glucosée, et nous avons cherché à déterminer, dans ces conditions, la quantité minima de bacilles à ensemencer pour qu'il y ait culture à 37°, dans un tube à hémolyse contenant un centimètre cube d'eau peptonée et glycinée.

Après plusieurs essais, cette quantité de bacilles nous a paru être de 20 millions.

Nous avons alors recherché si le sérum des lapins vaccinés n'avait pas acquis un certain pouvoir bactéricide.

a) *Matériel employé.*

Il comprend :

1) Une émulsion, en eau physiologique à 7,5 ‰, de bacilles tuberculeux poussés en quarante-huit heures sur gélose de Sabouraud glycinée et glucosée.

(1) Avant de sacrifier nos animaux, nous avons prélevé le sang par ponction directe au cœur, ce qui nous a permis d'obtenir une plus grande quantité de sérum, et d'effectuer la recherche du pouvoir bactéricide en suivant exactement la technique de COURMONT.

Cette émulsion doit donner au diaphanomètre de HELIGE une opalescence correspondant à 400 millions de bacilles par centimètre cube.

2) Le milieu de COURMONT (eau peptonée glycinée) dont voici la composition :

Peptone	20 gr.
Chlorure de sodium	10 gr.
Glycérine	50 gr.
Eau distillée	1.000 gr.

Dans un verre à pied, on met la peptone et on mélange, en ajoutant l'eau peu à peu. On verse dans un récipient en fonte émaillée, on ajoute le chlorure de sodium et on fait dissoudre à feu doux en agitant continuellement. On ajoute ensuite la glycérine ; on filtre plusieurs fois sur filtre mouillé jusqu'à obtention d'un liquide parfaitement clair. On neutralise alors avec une solution de soude à 1 % en se servant, comme indicateur, du papier de tournesol.

Ceci fait, on porte à l'autoclave le milieu convenablement réparti et on stérilise 25 minutes à 115°, en ayant soin de ne pas dépasser cette température, sinon le milieu noircit.

Le matériel comprend encore :

- 3) des pipettes stériles, graduées au centième ;
- 4) des tubes à hémolyse stériles.

b) *Manipulations.*

Le sérum sanguin est obtenu comme pour la recherche des agglutinines. Il doit être absolument aseptique ; il ne doit pas être coloré en rouge ou en rose (hémolyse). La quantité de sérum obtenue nous a permis seulement, dans la plupart des cas, de faire des dilutions au 1/4 et au 1/8, ce qui était suffisant pour nous donner l'indication demandée, si nous tenons compte du fait que le pouvoir bactéricide du sérum de lapin est normalement de + 2 (COURMONT).

Trois tubes à hémolyse nous ont donc été nécessaires par sérum à examiner :

l'un, servant de témoin, recevait un centimètre cube d'eau peptonée glycinée stérile ; le second recevait $3/4$ de cm^3 d'eau peptonée glycinée et $1/4$ de cm^3 de sérum ; le troisième recevait $7/8$ de cm^3 d'eau peptonée glycinée et $1/8$ de cm^3 de sérum.

Le sérum et l'eau peptonée glycinée étaient répartis aseptiquement et dans les proportions désirables, grâce aux pipettes stériles graduées au centième. Chaque tube était alors ensemencé avec une goutte d'émulsion microbienne, contenant 20 millions de germes (pipette donnant 20 gouttes au cm^3 et émulsion contenant 400 millions de bacilles par cm^3).

Les tubes étaient ensuite portés à l'étuve à 37° et agités tous les jours. Le trouble microbien était noté à son apparition, et son développement suivi dans les tubes renfermant le sérum et dans les tubes témoins.

c) *Annotation des résultats.*

Nous avons noté :

+	+	+	+	+
+	+	+	+	—
+	+	+	—	—
+	+	—	—	—
+	—	—	—	—
—	—	—	—	—

pour une culture très développée ;
pour une culture moyennement développée ;
pour une culture peu développée ;
pour une culture à peine développée ;
lorsque nous n'avons pas eu de culture.

VII. — Recherche de la vitesse de sédimentation globulaire.

Description de l'appareil.

Nous avons employé l'appareil des docteurs LIÈGE et GRODNITZKY. Cet appareil se compose de pipettes graduées, munies d'un support. Le calibre de chaque pipette est de $1/2$ mm. de diamètre. La pipette est munie en son milieu d'un renflement où s'effectue le mélange de sang et de citrate de soude. Une

perle de verre, placée dans le renflement, facilite ce mélange. Sur la pipette sont gravés cinq traits. Les traits I, III, IV et V, sont destinés à l'examen préalable ; les traits II et V à l'examen définitif.

Sur le sang de nos animaux, nous n'avons effectué que l'examen définitif.

Technique.

Le lapin étant à jeun, le sang est prélevé à la veine marginale de l'oreille gauche, à l'aide d'une aiguille stérile ; ce sang est recueilli dans un tube à hémolyse paraffiné à l'intérieur, ce qui empêche la coagulation immédiate.

Sans perdre de temps, on aspire une solution de citrate de soude à 5 % dans la pipette, munie du tube de caoutchouc, jusqu'au trait n° II. On aspire ensuite le sang jusqu'au trait n° V. On mélange dans le renflement, en évitant l'apparition de bulles d'air, et on fait descendre le mélange dans la partie sous-jacente au renflement. On note l'heure ; puis la pipette est placée dans le support en appuyant fortement le bout inférieur de la pipette sur la loge du support, et en soulevant le bouton supérieur qu'on laisse retomber.

Au bout d'une heure, on mesure à l'aide d'une échelle millimétrée la hauteur de la colonne de plasma surnageant, ainsi que la hauteur de la colonne entière (globules et plasma). On fait le rapport entre la hauteur de la colonne de plasma et la hauteur de la colonne entière ; plus ce rapport est grand, plus la vitesse de sédimentation est élevée.

La hauteur totale ne pouvant être constante, par suite d'adhérences aux parois de la pipette, pour obtenir des résultats comparables entre eux, on rapporte le résultat à 100. Par exemple, si au bout d'une heure la hauteur du plasma est de 5 mm. pour une hauteur totale de 120 mm., la V. S. est de :

$$\frac{5 \times 100}{120} = 4 \%$$

VIII. — Recherche du rapport Lymphocytes Monocytes.

L'animal étant à jeun, le sang était obtenu en piquant, avec une aiguille, la veine marginale de l'oreille gauche. Le frottis était fait avec une lamelle couvre objet.

Coloration des frottis et classification des leucocytes.

Nous avons coloré nos frottis par la méthode de A.-Ch. HOL-LANDE (éosinates à la soude).

On fixe dix minutes à l'alcool éther dans une boîte de pétri ; on laisse sécher ; puis on verse sur l'étalement 5 cm³ environ de la dilution suivante :

Solution alcoolique d'éosinates à la soude ...	1 cm ³ .
Eau distillée	10 cm ³ .

(La solution alcoolique d'éosinates a la composition suivante :

Éosinates à la soude	0 gr. 30
Alcool absolu	25 cm ³ .)

On recouvre la boîte de pétri. On laisse en contact demi-heure, puis on lave le frottis à l'eau distillée ; on laisse sécher et on examine au microscope.

Les lymphocytes ont le noyau rond, violet foncé, entouré d'un étroit protoplasme coloré en bleu. Les monocytes ont le noyau violet, irrégulier, souvent en fer à cheval, et entouré d'un abondant protoplasme bleu pâle, contenant des granulations azurophiles.

Pour chaque lame, nous avons compté deux cents éléments que nous avons classés en trois groupes :

- 1) Les polynucléaires comprenant les neutrophiles, éosinophiles et basophiles ;
- 2) Les lymphocytes qu'on peut subdiviser en petits, moyens et grands ;
- 3) Les monocytes.

Nous avons, ensuite, établi le pourcentage de chacun de ces trois éléments, et nous avons effectué le rapport lymphocytes / monocytes.

CHAPITRE PREMIER

ESSAIS DE VACCINATION CURATIVE CHEZ LE COBAYE.

Le 14 novembre 1936, vingt cobayes sont tuberculisés par voie sous-cutanée, avec 10.000 bacilles humains vivants et virulents (souche Ratti), en émulsion dans un demi cm³ d'eau carbonatée.

Six de ces animaux nous servent de témoins tuberculeux, série T, et ne reçoivent aucun traitement ; les autres sont répartis en trois séries : A, B, C.

Les cobayes de la série A sont traités par le vaccin huileux vivant, injecté par voie sous-cutanée ; les cobayes de la série B sont traités par le vaccin aqueux vivant, par voie sous-cutanée ; les cobayes de la série C sont traités par le vaccin aqueux vivant, par voie intradermique.

SÉRIE T

COBAYES TÉMOINS TUBERCULEUX.

Six cobayes : T₁, T₂, T₃, T₄, T₅, T₆.

Le cobaye T₁ meurt le 22 novembre.

Le cobaye T₂ meurt le 1^{er} décembre.

COBAYE T₃

Examen des poids.

Poids initial	390 gr.
Poids à la mort	340 gr.
Perte de poids	50 gr. (— 12,8 %).

Mort le 14 décembre (30 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

28 novembre : Apparition d'un ganglion inguinal droit, de la grosseur d'un grain de millet.

12 décembre : Le ganglion primitif atteint la grosseur d'un grain de chanvre ; en même temps, apparaît, dans la région crurale, un second ganglion grain de millet.

14 décembre : Mort de l'animal.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux :

A droite : 2 ganglions 4 mm. × 3 mm.
et 2 mm. × 2 mm., peu caséeux.

Ganglions lombaires :

A droite : ganglion 6 mm. × 3 mm. ;
A gauche : ganglion 3 mm. × 2 mm. ;
non caséeux.

La rate, le foie, les poumons ont un aspect normal. La mort est due, vraisemblablement, à une infection étrangère à la tuberculose.

COBAYE T₁

Examen des poids.

Poids initial	435 gr.
Poids minimum	390 gr. (82 jours après la tuberculisation).
Poids maximum	445 gr. (67 jours après la tuberculisation).
Poids final	395 gr.
Perte de poids	40 gr. (— 9,1 %).

Mort le 23 février (101 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

28 novembre : Apparaît un ganglion inguinal droit de la grosseur d'un grain de millet.

12 décembre : Le ganglion a pris le volume d'un grain de chanvre.

4 janvier : Le ganglion atteint les dimensions d'un petit pois.

18 janvier : Etat stationnaire du ganglion primitif ; une légère induration s'est formée au point d'inoculation et on note l'apparition d'un second ganglion inguinal de la grosseur d'un grain de millet.

4 février : Les deux ganglions ont respectivement le volume d'un pois et d'un grain de chanvre ; forte induration au point d'inoculation

Mort le 23 février.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, présence d'une grosse masse caséuse, adhérente à la cuisse, 28 mm. $\times$ 25 mm., et entourée de deux ganglions caséux, 8 mm. $\times$ 8 mm. et 10 mm. $\times$ 7 mm. Dans la région crurale nous notons deux autres ganglions très petits : 3 mm. $\times$ 3 mm. et 4 mm. $\times$ 2 mm., non caséux, et de forme lenticulaire.

Ganglions lombaires : Ils forment une masse d'aspect nacré de 20 mm. $\times$ 15 mm.

Rate hypertrophiée : 30 mm. $\times$ 13 mm., bourrée de granulations.

Foie : Non hypertrophié ; il porte quelques points blancs, logés principalement sur ses bords.

Poumons : Non hypertrophiés, portant de nombreuses taches grises avec points hémorragiques.

3 ganglions trachéo-bronchiques accolés, forment une masse scléreuse de 9 mm. $\times$ 6 mm.

Chez cet animal, qui présente nettement les caractères de la tuberculose expérimentale ulcéro-caséuse, nous avons noté la présence de ganglions mésentériques, sous-hépatiques et rénaux.

COBAYE T.

Examen des poids.

Poids initial	450 gr.
Poids minimum	415 gr. (30 jours après la tuberculisation.)
Poids maximum	560 gr. (96 jours après la tuberculisation.)
Poids final	450 gr.
Poids final identique au poids initial.	

Mort le 21 mars (127 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

28 novembre : Léger empâtement inguinal droit, avec un très petit grain de millet.

12 décembre : Nous avons deux ganglions inguinaux : l'un de la grosseur d'un grain de millet, l'autre de la grosseur d'un grain de chanvre.

4 janvier : Les deux ganglions se sont réunis en une masse ayant les dimensions d'un petit pois.

18 janvier : Nous notons l'apparition d'un ganglion inguinal gauche de la grosseur d'un grain de chanvre ; à droite, ganglion inguinal petit pois.

4 février : A droite, ganglion inguinal pois chiche ; à gauche, nous avons 2 ganglions accolés, semblables à deux petits pois.

18 février : A droite, ganglion inguinal petite noisette, accompagné d'un fort empâtement de la cuisse ; induration au point d'inoculation. A gauche, 2 ganglions inguinaux : petit pois et pois chiche.

3 mars : A droite, deux ganglions inguinaux gros comme deux petites cerises ; à gauche, deux pois chiches accolés.

15 mars : Etat stationnaire des ganglions.

Mort le 21 mars.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, 2 ganglions caséeux 18 mm. $\times$ 17 mm. et 16 mm. $\times$ 15 mm. ; à gauche, 2 ganglions allongés et caséeux 20 mm. $\times$ 10 mm. et 20 mm. $\times$ 11 mm.

Ganglions lombaires : Ils forment une masse de 25 mm. $\times$ 15 mm. d'aspect crayeux, granuleux.

Rate : Très hypertrophiée, 35 mm. $\times$ 16 mm., fortement caséeuse.

Foie : Très hypertrophié ; le quart de sa surface est caséifié.

Poumons : Non hypertrophiés, négatifs, peu de lésions apparentes ; ganglions trachéo-bronchique scléreux 20 mm. $\times$ 10 mm.

Présence de deux petites taches sur le rein droit.

COBAYE T.

Examen des poids.

Poids initial	415 gr.
Poids minimum	380 gr. (67 jours après la tuberculisation).
Poids maximum	440 gr. (96 jours après la tuberculisation).
Poids final	380 gr.
Perte de poids	35 gr. (— 8,4 %).

Mort le 24 mars (130 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

28 novembre : Apparaît un ganglion inguinal droit de la grosseur d'un grain de millet.

12 décembre : Le grain de millet s'entoure d'un empatement sensible.

4 janvier : Le ganglion est stationnaire et n'a toujours que le volume d'un grain de millet.

18 janvier : Le ganglion atteint les dimensions d'un grain de chanvre.

4 février : Présence, à droite, de 2 ganglions : l'un de la grosseur d'un petit pois, le second d'un grain de chanvre.

18 février : Nous notons, à droite, deux gros pois ; induration au point d'inoculation.

3 mars : Les deux ganglions ont pris les dimensions de deux pois chiches accolés.

15 mars : Etat stationnaire des ganglions.

Mort le 24 mars.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, 3 ganglions caséeux : 10 mm. $\times$ 7, 20 mm. $\times$ 10 et 12 mm. $\times$ 9.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion 15 mm. $\times$ 8 ; à gauche, un ganglion 11 mm. $\times$ 3, réunis entre eux et formant une masse dure d'aspect corné.

Rate : Très hypertrophiée, 35 mm. $\times$ 15, fortement granuleuse ; présence d'un ganglion splénique de 15 mm. $\times$ 10.

Foie : Aspect normal.

Poumons : Peu hypertrophiés ; présence de granulations grises assez nombreuses ; ganglion trachéo-bronchique dur, hyalin, 15 mm. $\times$ 12.

Nous avons noté la présence d'un ganglion mésentérique droit de 20 mm. $\times$ 15.

SÉRIE A

VACCIN HUILEUX VIVANT, SOUS-CUTANÉ (350 millions de germes)

Six cobayes : A₁, A₂, A₃, A₄, A₅, A₆.

Traitement. — Le traitement a été le même pour tous les animaux de cette série. Ils ont reçu la veille de leur tuberculisation, qui a eu lieu parallèlement aux témoins, le 14 novembre, 350 millions de *bacilles vivants* « stade jeune » en suspension dans 1/2 cm³ d'*huile d'olive-lanoline-glucose*. L'injection a été faite par voie sous-cutanée, à la face interne de la cuisse gauche.

COBAYE A₁

Examen des poids.

Poids initial	370 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	280 gr.
Perte de poids	90 gr. (— 24,3 %).

Mort le 30 décembre (46 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

28 novembre : A droite, nous notons la présence d'un ganglion de la grosseur d'un grain de millet ; à gauche, nous avons 2 ganglions inguinaux : gros grain de chanvre et grain de millet ; induration au point d'injection.

12 décembre : A droite, nous palpons trois ganglions, ayant chacun le volume d'un petit grain de chanvre, réunis dans un faible empâtement de la cuisse ; à gauche, un ganglion de la grosseur d'un petit grain de chanvre ; fistule au point d'injection.

Mort le 30 décembre.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, 3 ganglions caséeux : 6 mm. × 5, 4 mm. × 4 et 4 mm. × 4 ; à gauche, abcès caséeux au point d'injection ; un ganglion inguinal gauche, petit, hyalin, 3 mm. × 3.

Ganglions lombaires : Masse caséuse de 10 mm. × 5 mm.

La rate, le foie, les poumons ont un aspect normal.

Ganglions rénaux hypertrophiés et d'aspect hyalin.

Absence de lésions tuberculeuses visibles sur les organes. principaux.
La mort de l'animal est survenue à la suite d'une infection intestinale.

COBAYE A₂

Examen des poids.

Poids initial	470 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	475 gr. (67 jours après la tuberculisation).
Poids final	420 gr.
Perte de poids	50 gr. (— 10,6 %).

Mort le 1^{er} février (78 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

28 novembre : A droite, ganglion grain de chanvre ; à gauche, ganglion inguinal grain de chanvre et induration au point d'injection.

12 décembre : A droite, le ganglion grain de chanvre atteint le volume d'un petit pois ; à gauche, ganglion stationnaire et induration persistante au point d'injection.

4 janvier : A droite, le ganglion primitif a maintenant les dimensions d'une cerise et un second ganglion, grain de millet, est apparu ; à gauche, ganglion petit grain de chanvre ; une fistule est ouverte au point d'injection.

18 janvier : A droite, 2 ganglions ayant respectivement la grosseur d'une cerise et d'un léger grain de chanvre ; à gauche, ganglion léger petit pois ; la fistule est cicatrisée.

Mort le 1^{er} février.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, 2 ganglions caséeux 25 mm. × 20 et 5 mm. × 5 ; à gauche, un ganglion hyalin, petit, 5 mm. × 3.

Ganglions lombaires : A droite, deux ganglions lombaires, 20 mm. × 7 et 8 mm. × 4 avec suffusion sanguine ; à gauche, un ganglion opalescent non caséeux de 7 mm. × 4.

Rate : Hypertrophiée, 28 mm. × 11, avec de grosses granulations circonscrites.

Poumons : Non hypertrophiés ; rares granulations grises ; ganglion trachéo bronchique de 6 mm. × 6, d'aspect scléreux.

Foie : Normal.

COBAYE A₃

Examen des poids.

Poids initial	360 gr.
Poids minimum	poids initial.
Poids maximum	440 gr. (67 jours après la tuberculisation).
Poids final	400 gr.
Augmentation de poids	40 gr. (+ 11,1 %).

Mort le 22 février (100 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

28 novembre : A droite, un ganglion grain de millet ; à gauche, un ganglion inguinal de la grosseur d'un petit pois ; une fistule est ouverte au point d'injection.

12 décembre : A droite, le ganglion inguinal atteint les dimensions d'un petit pois ; à gauche, ganglion inguinal stationnaire ; deux fistules, dont l'une est en voie de cicatrisation.

4 janvier : A droite, apparition d'un second ganglion grain de chanvre, accolé au ganglion primitif, qui atteint maintenant le volume d'un gros pois ; à gauche, fistules sèches ; le ganglion inguinal est de la grosseur d'un grain de chanvre.

18 janvier : A droite, deux ganglions : un gros pois et un petit pois ; léger empatement de la cuisse ; à gauche, ganglion grain de chanvre.

4 février : A droite, les deux ganglions ont respectivement les dimensions d'un pois chiche et d'un petit pois ; empatement très sensible de la cuisse ; à gauche, léger grain de chanvre.

18 février : A droite, état stationnaire des ganglions, mais l'empatement de la cuisse s'est accentué et une induration s'est formée au point d'inoculation ; à gauche, petit grain de chanvre.

Mort le 22 février.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, masse caséuse de 25 mm. × 20 adhérente à la cuisse ; 2 ganglions caséux de 15 mm. × 10 et 8 mm. × 8. Une chaîne ganglionnaire se trouve en outre disposée dans la région crurale ; elle comprend quatre ganglions ; le premier de ces ganglions est seul caséifié ; il mesure 7 mm. × 7 ; les trois autres ont chacun 5 mm. × 3 environ, et leur aspect est scléreux. A gauche, un ganglion, 7 mm. × 4, d'aspect non caséux.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion 9 mm. × 7, d'aspect nacré ; à gauche, ganglion 7 mm. × 6, scléreux.

Rate : Hypertrophiée, 28 mm. × 11, mais peu granuleuse (trois lésions apparentes avec taches hémorragiques autour des lésions).

Foie : Hypertrophié ; caséifié sur le quart de sa surface ; taches hémorragiques autour des lésions ; présence d'un ganglion sous-hépatique du volume d'une cerise.

Poumons : Non hypertrophiés ; pas de lésions apparentes ; ganglion trachéo-bronchique 18 mm. × 10, d'aspect scléreux.

Nous avons noté la présence de trois petits ganglions mésentériques.

COBAYE A₄

Examen des poids.

Poids initial	795 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum.....	poids initial.
Poids final	575 gr.
Perte de poids	220 gr. (— 27,6 %).

Mort le 23 février (101 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

28 novembre : A droite, apparition d'un ganglion inguinal grain de millet ; à gauche, ganglion inguinal grain de chanvre et induration au point d'injection.

12 décembre : A droite, ganglion gros grain de chanvre ; à gauche, ganglion inguinal fort grain de chanvre ; induration au point d'injection.

4 janvier : A droite, le ganglion atteint le volume d'un petit pois ; à gauche, ganglion stationnaire ; l'induration persiste au point d'injection, mais sans fistule.

18 janvier : A droite, ganglion petit pois ; à gauche, ganglion stationnaire ; l'induration est en régression.

4 février : A droite, à côté du ganglion primitif, qui atteint les dimensions d'un pois chiche, apparaît un second ganglion de la grosseur d'un petit grain de chanvre ; induration au point d'inoculation. A gauche, ganglion inguinal gros grain de chanvre ; l'induration a disparu au point d'injection.

18 février : A droite, un ganglion pois chiche et un ganglion petit pois ; induration marquée au point d'inoculation ; à gauche, ganglion grain de chanvre.

Mort le 23 février.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, deux ganglions inguinaux caséeux de 10 mm. × 8 et 8 mm. × 6 ; à gauche, masse caséuse non turgescente au point d'injection, et un ganglion inguinal de 7 mm. × 5 d'aspect peu ou pas caséeux.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion blanc nacré de 14 mm. × 10 ; à gauche, un ganglion ayant le même aspect que le ganglion droit, mais plus petit, 7 mm. × 5.

Rate : Hypertrophiée, 30 mm. × 12, déformée, portant de nombreuses et larges granulations.

Foie : Non hypertrophié, portant sur ses bords quelques taches caséeuses ; trois ganglions sous-hépatiques : 10 mm. × 7, 3 mm. × 2 et 2 mm. × 2.

Poumons : Non hypertrophiés ; présence de granulations grises avec taches hémorragiques ; ganglion trachéo-bronchique scléreux de 10 mm. × 4 mm.

COBAYE A.

Examen des poids.

Poids initial	770 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	530 gr.
Perte de poids	240 gr. (— 31,1 %).

Mort le 2 avril (139 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

Dès le 22 novembre, apparaissent, à droite, un ganglion inguinal de la grosseur d'un grain de chanvre et, à gauche, un ganglion inguinal, grain de millet.

28 novembre : A droite, ganglion gros grain de chanvre ; à gauche, ganglion grain de chanvre, et induration avec fistule au point d'injection.

12 décembre : A droite, le ganglion atteint le volume d'un *petit pois* ; à gauche, la fistule est cicatrisée, le ganglion a la grosseur d'un grain de chanvre.

4 janvier : A droite, ganglion inguinal pois chiche ; à gauche, ganglion petit grain de chanvre.

18 janvier : A droite, le ganglion a maintenant les dimensions d'une petite cerise ; à gauche, seul un empâtement ganglionnaire est perceptible.

4 février : A droite, nous avons deux ganglions ayant respectivement le volume d'une pois chiche et d'un petit pois ; une *fistule* s'est établie au point d'inoculation ; à gauche, les réactions ganglionnaires ne sont plus perceptibles au toucher.

18 février : A droite, les deux ganglions accolés ont à eux deux les dimensions d'une petite noix ; la fistule est toujours en activité ; à gauche, apparition d'un petit grain de chanvre.

3 mars : A droite, les deux ganglions sont comparables à deux cerises accolées ; à gauche, nous avons deux ganglions : l'un de la grosseur d'un grain de chanvre, le second comme un grain de millet ; tous les deux sont durs au toucher.

15 mars : Etat stationnaire des ganglions à droite ; la *fistule* est *cicatrisée* ; à gauche, les deux ganglions ont fusionné et forment un seul ganglion de la grosseur d'un petit pois.

Mort le 2 avril.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, deux ganglions caséux, 20 mm. × 13 et 13 mm. × 13 ; à gauche, un ganglion caséux de 8 mm. × 6.

Ganglions lombaires : A droite, deux ganglions accolés d'aspect nacré : 15 mm. × 8 et 10 mm. × 5 ; à gauche, un ganglion très scléreux de 18 mm. × 5.

Rate : Très hypertrophiée, 35 mm. × 20, avec de nombreuses granulations.

Rote : Hypertrophié, avec taches caséuses.

Poumons : Légèrement hypertrophiés ; taches grises assez nombreuses ; ganglion trachéo-bronchique scléreux de 18 mm. × 10.

COBAYE A₆

Examen des poids.

Poids initial	380 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	410 gr. (96 jours après la tuberculisation).
Poids final	250 gr.
Perte de poids	130 gr. (— 34,2 %).

Sacrifié le 8 avril (145 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

28 novembre : A droite, ganglion de la grosseur d'un grain de chanvre ; à gauche, ganglion petit grain de chanvre et induration au point d'injection.

12 décembre : A droite, ganglion stationnaire ; à gauche, ganglion stationnaire également ; une fistule est ouverte au point d'injection.

4 janvier : A droite, le ganglion atteint le volume d'un petit pois ; à gauche, ganglion grain de millet ; la fistule est cicatrisée.

18 janvier : A droite, ganglion inguinal petit pois ; une fistule s'établit au point d'inoculation ; à gauche, empâtement ganglionnaire peu sensible.

4 février : A droite, nous avons deux ganglions ayant respectivement le volume d'un petit pois et d'un gros grain de chanvre ; la fistule est toujours en activité ; à gauche, réapparition d'un petit grain de chanvre.

18 février : A droite, les deux ganglions ont respectivement le volume d'un pois chiche et d'un petit pois ; fistule sèche ; à gauche, ganglion petit grain de chanvre.

3 mars : A droite, deux ganglions : noisette et pois chiche ; induration au point d'inoculation ; à gauche, le ganglion prend la forme d'un tout petit haricot.

15 mars : A droite, état ganglionnaire sensiblement le même qu'au 3 mars ; à gauche, ganglion fort petit pois.

5 avril : A droite, grosse masse ganglionnaire inguinale, au milieu de laquelle on peut distinguer deux ganglions pois chiches ; à gauche, deux ganglions : un petit pois et une lentille.

Sacrifié le 8 avril.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, trois ganglions principaux : 20 mm. × 8, 13 mm. × 7 et 10 mm. × 6, et quatre petits ganglions ne dépassant pas 2 ou 3 mm. de diamètre ; tous ces ganglions sont caséifiés ; à gauche, trois ganglions d'aspect hyalin : 10 mm. × 5, 4 mm. × 2 et 2 mm. × 2.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion 20 mm. × 8 d'aspect nacré ; à gauche, un ganglion 7 mm. × 4 d'aspect hyalin.

Rate : Hypertrophiée, 29 mm. × 9, présentant 5 surélévations granuleuses dont une a 1 mm. de diamètre, les quatre autres atteignant 4 mm. de diamètre environ.

Foie : Fortement attaqué, présentant de larges plaques caséifiées.

Poumons : Non hypertrophiés, portant quelques taches grises ; absence de ganglion trachéo-bronchique.

Nous avons noté également l'absence de ganglions sous-hépatiques et mésentériques chez cet animal, par ailleurs très attaqué.

Si nous comparons les animaux de la série A aux témoins tuberculeux de la série T, nous constatons que les chutes de poids les plus élevées ont été observées chez les animaux traités, avec une exception, cependant, pour le cobaye A₃ qui, à sa mort, présentait une augmentation de poids de 11,1 %.

Chez les cobayes vaccinés, une induration s'est formée très rapidement au point d'injection du vaccin et une fistule est apparue ; un ganglion a pris très vite les dimensions d'un gros grain de chanvre ou d'un petit pois, pour diminuer par la suite et, quelquefois, disparaître complètement. Puis, chez les animaux qui ont survécu assez longtemps, nous avons assisté à une nouvelle poussée ganglionnaire gauche due, cette fois, à l'envahissement progressif de l'organisme par la maladie.

Quant à l'évolution de la maladie elle-même, notre vaccin ne nous a pas semblé l'influencer favorablement ; au contraire, le développement des ganglions inguinaux droits a été *plus rapide chez les animaux traités que chez les témoins* ; de même, l'autopsie nous a montré que les organes *les plus atteints étaient ceux des cobayes vaccinés*.

En résumé, *dans cette série A, accélération de la maladie*, due, vraisemblablement, à la toxicité, légère il est vrai, de notre vaccin, qui est venue s'ajouter à l'inoculation virulente.

Notons, toutefois, que le cobaye A₅ a vécu 139 jours et que le cobaye A₆ a été sacrifié 145 jours après la tuberculisation, alors que le plus résistant des témoins n'a eu que 130 jours de vie utile.

SÉRIE B

VACCIN AQUEUX VIVANT, SOUS-CUTANÉ

(500 millions de germes)

Cinq cobayes : B₁, B₂, B₃, B₄, B₅.

Traitement. — Les cobayes de cette série ont reçu le 13 novembre 500 millions de *bacilles vivants* « stade jeune » en sus-

pension en *sérum physiologique* à 7,5 ‰ ; l'injection a été faite par voie sous-cutanée à la face interne de la cuisse gauche, sous le volume de 1/2 cm³ d'émulsion. Le lendemain, les animaux de la série B étaient tuberculisés, en même temps que les témoins tuberculeux et les cobayes des séries A et C, par inoculation à la cuisse droite, de 10.000 bacilles de Koch virulents, souche Ratti.

COBAYE B₁

Examen des poids.

Poids initial	630 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	400 gr.
Perte de poids	230 gr. (— 36,5 %).

Mort le 10 mars (110 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

Dès le 22 novembre, apparaît à gauche un ganglion inguinal de la grosseur d'un grain de chanvre.

28 novembre : A droite, un ganglion inguinal grain de chanvre ; à gauche, le ganglion est stationnaire ; induration au point d'injection.

12 décembre : A droite, le ganglion atteint le volume d'un petit pois ; à gauche, ganglion grain de millet.

4 janvier : A droite, ganglion fort petit pois ; à gauche, empatement à peine perceptible ; l'induration au point d'injection a disparu.

18 janvier : A droite, ganglion pois chiche ; à gauche, examen négatif.

4 février : A droite, le ganglion inguinal atteint la dimension d'une petite cerise ; à gauche, examen négatif.

18 février : A droite, à côté du ganglion cerise, nous notons un second ganglion ayant la grosseur d'un grain de chanvre ; une induration s'est formée au point d'inoculation.

3 mars : A droite, deux ganglions ayant respectivement le volume d'une cerise et d'un petit pois ; à gauche, examen négatif.

Mort le 10 mars.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, un ganglion non caséeux, 8 mm. × 4 et deux ganglions caséeux, 12 mm. × 10 et 8 mm. × 6 ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion 12 mm. × 6 d'aspect corné ; à gauche, deux ganglions 10 mm. × 4 et 6 mm. × 2, très scléreux.

Rate : Hypertrophiée, recouverte de granulations non caséuses.

Foie : Normal.

Poumons : Non hypertrophiés, rares lésions caséuses non étendues ; ganglion trachéo-bronchique 20 mm. × 12 très scléreux.

Nous notons la présence d'un ganglion mésentérique non caséux de 10 mm. × 10.

COBAYE B₂

Examen des poids.

Poids initial	595 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	450 gr.
Perte de poids	145 gr. (— 24,4 %).

Mort le 29 mars (137 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

Dès le 22 novembre, apparition d'un ganglion inguinal gauche, de la grosseur d'un grain de chanvre.

28 novembre : A droite, ganglion inguinal de la grosseur d'un grain de chanvre ; légère induration rosée au point d'injection ; à gauche, ganglion allongé de la grosseur d'un grain de chanvre.

12 décembre : A droite, ganglion *petit pois* ; à gauche, ganglion gros grain de chanvre ; induration sensible au point d'injection.

4 janvier : A droite, ganglion inguinal de la grosseur d'une noisette une *fistule* est *ouverte* au point d'inoculation ; à gauche, ganglion grain de chanvre ; une fistule s'était ouverte le 19 décembre ; elle est maintenant cicatrisée.

18 janvier : A droite, ganglion stationnaire ; à gauche, le ganglion grain de chanvre est perdu dans un empâtement.

4 février : A droite, nous avons deux ganglions ayant respectivement la grosseur d'une cerise et d'un petit pois ; à gauche, ganglion grain de millet.

18 février : A droite, ganglions stationnaires ; empâtement de toute la cuisse ; à gauche, examen négatif.

3 mars : A droite, même état qu'au 18 février, l'empâtement a augmenté ; à gauche, apparition d'un ganglion inguinal, petit grain de chanvre dur.

15 mars : A droite, état stationnaire ; la fistule est toujours restée en activité ; à gauche, ganglion léger petit pois dur au toucher.

Mort le 29 mars.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, deux ganglions caséeux 28 mm. × 10 et 10 mm. × 4 ; le plus gros de ces ganglions peut être considéré comme un abcès ; il alimente la fistule ; à gauche, un ganglion scléreux 5 mm. × 5

Ganglions lombaires : A droite, deux ganglions : 8 mm. × 5, caséeux et 6 mm. × 5, non caséeux ; à gauche, un ganglion scléreux 8 mm. × 5.

Rate : Très hypertrophiée, 30 mm. × 16, mais sans lésions apparentes.

Foie : Normal.

Poumons : Non hypertrophiés, taches grises rares et petites ; ganglion trachéo-bronchique hypertrophié, mais scléreux.

Nous avons également noté l'hypertrophie des capsules surrénales.

COBAYE B₁

Examen des poids.

Poids initial	470 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	325 gr.
Perte de poids	145 gr. (— 30,8 %).

Mort le 30 mars (138 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

Le 22 novembre, apparaît à gauche un ganglion inguinal gros comme un demi-grain de chanvre.

28 novembre : A droite, un ganglion grain de chanvre ; à gauche, ganglion grain de chanvre, induration et fistule au point d'injection.

12 décembre : A droite, nous avons deux ganglions : un grain de chanvre et un grain de millet ; à gauche, le ganglion inguinal régresse et n'est plus qu'un petit grain de chanvre ; la fistule est cicatrisée.

4 janvier : A droite, les deux ganglions accolés donnent au toucher une masse grosse comme un *pois chiche* ; une *fistule* est *ouverte* au point d'inoculation. A gauche, ganglion inguinal : très petit grain de chanvre.

18 janvier : A droite, état stationnaire ; à gauche, seul un empâtement inguinal est perceptible au toucher.

4 février : A droite, même état qu'au 18 janvier ; à gauche, toute réaction ganglionnaire a disparu.

18 février : A droite, un second ganglion de la grosseur d'un grain de chanvre est accolé au ganglion *pois chiche* ; à gauche, néant.

3 mars : A droite, deux ganglions inguinaux : un *pois chiche* et un petit pois ; à gauche, néant.

15 mars : A droite, apparition d'un troisième ganglion grain de millet qui vient s'ajouter aux ganglions petit pois et *pois chiche* ; la fistule établie depuis le 4 janvier est toujours restée en activité ; à gauche, néant.

Mort le 30 mars.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, deux ganglions caséux : 10 mm. × 9 et 6 mm. × 4, et un ganglion non caséux de 1 mm. 5 de diamètre environ ; un quatrième ganglion se trouve dans la région inguinale interne ; il est caséux et mesure 8 mm. × 7 ; à gauche, pas d'hypertrophie ganglionnaire.

Ganglions lombaires : Les ganglions droits et gauches accolés forment une petite masse scléreuse, allongée, de 10 mm. × 4.

Rale : Hypertrophiée, 28 mm. × 10, surmontée de huit petites granulations caséuses en partie.

Foie : Normal.

Poumons : Non hypertrophiés ; lésions caséuses peu nombreuses et très circonscrites ; ganglion trachéo-bronchique très scléreux de 14 mm. × 10 mm.

COBAYE B₄

Examen des poids.

Poids initial	805 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	600 gr.
Perte de poids	205 gr. (— 25,4 %).

Mort le 30 mars (138 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

22 novembre : A droite, empâtement inguinal très sensible; à gauche, gros empâtement inguinal; induration rosée au point d'injection.

12 décembre : A droite, ganglion inguinal *petit pois*; à gauche, ganglion gros grain de chanvre.

4 janvier : A droite, état stationnaire du ganglion; à gauche, ganglion grain de chanvre; fistule au point d'injection.

18 janvier : A droite, ganglion stationnaire; à gauche, empâtement inguinal; fistule sèche.

4 février : A droite, apparition d'un second ganglion grain de chanvre accolé au ganglion petit pois; à gauche, examen négatif.

18 février : A droite, chaîne ganglionnaire de 3 ganglions : un pois chiche et deux grains de chanvre; à gauche, néant.

3 mars : A droite, les trois ganglions ont respectivement la grosseur d'un pois chiche, d'un petit pois et d'un grain de chanvre; grosse induration au point d'inoculation; à gauche, néant.

15 mars : A droite, état stationnaire des ganglions; une *fistule* est ouverte au point d'inoculation; à gauche, néant.

Mort le 30 mars.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, 3 ganglions caséux 9 mm. × 8, 8 mm. × 7 et 3 mm. × 3; abcès crural caséux 18 mm. × 15; à gauche, pas d'hypertrophie ganglionnaire.

Ganglions lombaires : Les ganglions droits et gauches accolés forment une masse scléreuse de 10 mm. × 10 d'aspect hémorragique.

Rate : Hypertrophiée, 28 mm. × 15, granuleuse, non caséuse.

Foie : Normal.

Poumons : Non hypertrophiés, tachetés de granulations grises; ganglion trachéo-bronchique scléreux, 12 mm. × 10; présence d'un ganglion rénal droit 12 mm. × 9, blanc, hyalin, scléreux.

COBAYE B.

Examen des poids.

Poids initial	400 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	440 gr. (96 jours après la tuberculisation).
Poids final	325 gr.
Perte de poids	75 gr. (— 18,7 %).

Mort le 31 mars (139 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

Le 22 novembre, apparaît à gauche un ganglion inguinal de la grosseur d'un demi-grain de chanvre.

28 novembre : A droite, ganglion inguinal, petit grain de chanvre ; à gauche, ganglion grain de chanvre ; induration et fistule au point d'injection.

12 décembre : A droite, *petit pois* ; à gauche, ganglion grain de chanvre ; fistule sèche.

4 janvier : A droite, même état qu'au 12 décembre ; à gauche, ganglion grain de millet.

18 janvier : A droite, deux ganglions inguinaux : un petit pois et un grain de chanvre ; à gauche, empâtement inguinal.

4 février : A droite, un petit pois et un fort grain de chanvre accolés ; à gauche, examen négatif.

18 février : A droite, les deux ganglions ont respectivement le volume d'un petit pois et d'un pois chiche ; à gauche, néant.

3 mars : A droite, petite cerise et petit pois ; *fistule* au point d'inoculation ; à gauche, apparition d'un grain de millet très dur.

15 mars : A droite, même état ganglionnaire qu'au 3 mars ; à gauche, ganglion inguinal léger grain de chanvre.

Mort le 31 mars.

Résultats de l'autopsie.

Ganglions inguinaux : A droite, deux ganglions caséux 20 mm. × 15 et 10 mm. × 9 ; à gauche, un ganglion grain de chanvre d'aspect scléreux.

Ganglions lombaires : Les deux ganglions lombaires accolés ont chacun 12 mm. × 5 ; ils sont caséux tous les deux.

Rate : Très hypertrophiée, 40 mm. × 20, très envahie.

Foie : Fortement attaqué, parsemé de larges taches caséuses.

Poumons : Hypertrophiés, recouverts de nombreuses et larges taches grises.

En résumé, animal très atteint.

Dans cette série B, nous avons noté à la mort des animaux une chute de poids très marquée. Le ganglion inguinal gauche (côté vaccin) a évolué très rapidement : il a atteint, huit à dix jours après l'injection, la grosseur d'un grain de chanvre, et a

diminué presque aussitôt pour disparaître ensuite. Un chancre d'inoculation s'est établi à gauche, entre le 28 novembre et le 4 janvier, et s'est cicatrisé très vite.

L'évolution ganglionnaire droite (côté inoculation) comparée aux témoins a été *plus rapide*, surtout *au début*. Les lésions organiques trouvées à l'autopsie, n'ont pas été moindres que chez les témoins.

Notons, cependant, que le nombre de jours de vie utile des animaux de la série B a été, en moyenne, de 133, alors que pour les témoins T₄, T₅, T₆ (les témoins T₁, T₂, T₃ étaient morts d'infection intestinale), ce nombre moyen a été de 119 seulement.

SÉRIE C

VACCIN AQUEUX VIVANT INTRADERMIQUE.

3 cobayes : C₁, C₂, C₃.

Traitement. — Les animaux de cette série reçoivent, le 14 novembre, en même temps qu'ils sont tuberculisés, 150 millions de *bacilles tuberculeux vivants* « *stade jeune* », en suspension en *sérum physiologique* à 7,5 ‰. L'injection était faite par voie *intradermique* sur le flanc droit ; le volume injecté était de 3/20 de cm³ d'émulsion microbienne.

Le 18 décembre, une nouvelle injection vaccinale est pratiquée dans les mêmes conditions, mais au flanc gauche.

Le cobaye C₁ reçoit 50 millions de germes sous le volume de 2/20 de cm³ ;

Le cobaye C₂ reçoit la même dose, mais l'injection ayant été défectueuse, l'animal ne reçoit pas la totalité de l'émulsion microbienne qui lui était destinée ;

Le cobaye C₃ reçoit seulement 25 millions de germes sous le volume de 1/20 de cm³.

COBAYE C₁

Examen des poids.

Poids initial	490 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	395 gr.
Perte de poids	95 gr. (— 19,3 %).

Mort le 27 janvier (74 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

28 novembre : A droite, ganglion inguinal de la grosseur d'un grain de millet.

12 décembre : A droite, ganglion grain de chanvre.

4 janvier : Ganglion inguinal droit de la grosseur d'un *petit pois* avec induration au point d'inoculation.

18 janvier : Le ganglion primitif atteint le volume d'un gros pois ; il est accompagné d'un second ganglion grain de chanvre.

Nous n'avons jamais noté la présence de ganglions inguinaux à gauche. Lors de la vaccination, il s'est formé une petite croutelle, au point d'injection, accompagnée d'une légère inflammation. Mais croutelle et inflammation ont rapidement disparu.

La seconde injection vaccinale n'a donné lieu à aucune réaction fébrile dans les cinq jours qui ont suivi ; une petite tache jaunâtre a marqué, pendant quelques jours, le point d'injection.

Mort le 27 janvier.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, trois ganglions peu caséux : 6 mm. × 4, 3 mm. × 3 et 3 mm. × 3, avec suffusion sanguine ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : Très petits ganglions formant une masse de 5 mm. × 5, non caséuse.

Rate : Non hypertrophiée ; au centre se trouve une élévation granuleuse de 1/2 millimètre de diamètre environ.

Foie : Normal.

Poumons : Hémorragiques, non hypertrophiés, pas de lésions apparentes ; pas de ganglion trachéo-bronchique.

COBAYE C₂

Examen des poids.

Poids initial	545 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	425 gr.
Perte de poids	120 gr. (— 22 %).

Mort le 23 février (101 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

28 novembre : A droite, ganglion inguinal grain de millet.

12 décembre : A droite, ganglion grain de chanvre.

4 janvier : A droite, un *petit pois*.

18 janvier : Etat stationnaire.

4 février : Chaîne ganglionnaire à droite, comprenant trois ganglions : un petit pois et deux grains de chanvre.

18 février : Les trois ganglions représentent deux petits pois et un grain de chanvre.

Nous n'avons jamais eu de réactions ganglionnaires à gauche.

La première injection vaccinale sur le flanc droit n'a donné lieu qu'à une légère inflammation qui a disparu après quatre ou cinq jours.

La seconde injection vaccinale n'a provoqué aucune réaction fébrile ; une légère induration rosée a marqué, pendant quelques jours, le point d'injection.

Mort le 23 février.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, 2 ganglions non caséux : 11 mm. $\times$ 7 et 8 mm. $\times$ 5, et un petit ganglion jaune, qui semble calcifié, 2 mm. $\times$ 2 ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion blanc nacré non caséux, 7 mm. $\times$ 6 ; à gauche, un ganglion hyalin de 5 mm. $\times$ 3.

Rate: Hypertrophiée et granuleuse, 28 mm. $\times$ 12, mais non caséuse.

Foie : Non hypertrophié, bordé par endroits de taches caséuses ; ganglion sous-hépatique 11 mm. $\times$ 11 .

Poumons : Non hypertrophiés ; rares granulations grises de 1 mm. de diamètre, avec taches hémorragiques périphériques ; ganglion trachéo-bronchique scléreux, de 12 mm. $\times$ 9.

COBAYE C₃

Examen des poids.

Poids initial	730 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	510 gr.
Perte de poids	220 gr. (— 30,1 %)

Mort le 26 mars (132 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

28 novembre : A droite, ganglion inguinal grain de millet.

12 décembre : A droite, ganglion grain de chanvre avec empâtement.

4 janvier : Etat stationnaire.

18 janvier : *Idem*.

4 février : Il s'est produit brusquement une évolution ganglionnaire rapide ; nous avons maintenant à droite 2 ganglions : un *pois chiche* et un grain de chanvre, entourés d'un empâtement très sensible.

18 février : L'empâtement droit s'est accentué, les deux ganglions ont les dimensions de deux pois allongés.

3 mars : Enorme masse ganglionnaire occupant tout le pli inguinal droit (volume d'une noix) ; à gauche, apparition d'un ganglion petit grain de chanvre.

15 mars : La masse ganglionnaire droite est sur le point de fistuliser ; à gauche, nous avons 2 ganglions, un petit pois et un grain de chanvre.

Les injections vaccinales faites sur le flanc droit puis sur le flanc gauche n'ont pas donné, chez cet animal, de réactions plus accentuées que chez les cobayes C1 et C2.

Mort le 26 mars.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, poche inguinale caséeuse de 23 mm. $\times$ 26 ; 2 ganglions caséeux 15 mm. $\times$ 6 mm. et 13 mm. $\times$ 6 ; et un 3^e ganglion non caséeux 2 mm. $\times$ 2 ; à gauche, 2 ganglions 8 mm. $\times$ 7 et 5 mm. $\times$ 4, tous les deux durs au toucher.

Ganglions lombaires : Ils forment une masse très scléreuse de 16 mm. $\times$ 10.

Rate : Hypertrophiée, 30 mm. $\times$ 10, granuleuse mais non caséeuse.

Foie : Adhérent au diaphragme ; quelques rares taches nacrées ; ganglion sous-hépatique très scléreux.

Poumons : Non hypertrophiés, sans lésions apparentes ; ganglion trachéo-bronchique très scléreux 12 mm. $\times$ 12. Sclérose ganglionnaire importante chez cet animal.

Dans cette série C nous n'avons pas observé, comparativement aux témoins, d'accélération dans l'hypertrophie ganglionnaire. De même, l'autopsie ne nous a pas révélé de lésions organiques plus étendues que celles des témoins T4, T5, T6. La plupart du temps, au contraire, *les ganglions des animaux traités se sont montrés scléreux et non caséeux.*

Il semble que nous puissions conclure à une *modification favorable* de l'évolution de la maladie chez les cobayes de la série C, tout au moins si l'on compare leurs ganglions et leurs rates à ceux des animaux témoins T4, T5, T6, ayant vécu un temps semblable. Il est à noter que le cobaye C1 qui a reçu une seconde injection de cinquante millions de germes, a eu la durée de vie la plus courte (74 jours) ; le cobaye C3 qui a reçu seulement

vingt-cinq millions de bacilles à la seconde injection a eu 132 jours de vie utile ; enfin, le cobaye C2 qui aurait dû recevoir le même traitement que le cobaye C1, mais qui, par suite d'un défaut de technique, n'a pas reçu la totalité des cinquante millions de germes qui lui étaient destinés, a survécu 101 jours à l'inoculation virulente.

Il est possible que notre seconde injection vaccinale ait créé un *phénomène de surinfection* qui a abrégé la vie de nos animaux. Dans ce cas, l'intensité du phénomène aurait bien été proportionnelle au nombre de bacilles injectés.

En conclusion, dans les séries A et B, nous avons assisté à une *accélération des lésions tuberculeuses* bien que la survie des animaux de ces deux séries ait été supérieure, en moyenne, à celle des animaux témoins.

Cette accélération a été plus marquée dans la série A que dans la série B ; cependant le nombre de bacilles, injectés aux animaux de la série B, (cinq cents millions) était supérieur au nombre de bacilles (trois cent cinquante millions) injectés aux cobayes de la série A. Mais l'émulsion huileuse a été beaucoup plus longue à se résorber que l'émulsion aqueuse.

Les animaux de la série C ont évolué parallèlement aux témoins, et il est permis de penser que notre seconde injection vaccinale intradermique a déterminé un phénomène de surinfection.

CHAPITRE II

GROUPE I. ESSAIS DE VACCINATION PRÉVENTIVE CHEZ LE COBAYE

GROUPE II. NOUVEAUX ESSAIS DE VACCINATION CURATIVE CHEZ LE COBAYE (doses faibles)

Ces deux groupes d'animaux ont été tuberculisés le 21 janvier avec 10.000 bacilles humains virulents (souche Ratti) injectés par voie sous-cutanée à la face interne de la cuisse droite.

Le 21 janvier, était tuberculisée dans les mêmes conditions, une série d'animaux neufs qui ne reçurent, par la suite, aucun traitement. Cette série nous a servi comme témoin, à la fois pour les animaux du groupe I et pour ceux du groupe II.

SÉRIE T'

COBAYES TÉMOINS TUBERCULEUX

Sept cobayes : T'₁, T'₂, T'₃, T'₄, T'₅, T'₆, T'₇.

Le cobaye T'1 meurt le 1^{er} février.

COBAYE T'₂

Examen des poids.

Poids initial	500 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	425 gr.
Perte de poids	75 gr. (— 15 %).

Mort le 23 février (32 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

4 février : Apparaît à droite un ganglion inguinal de la grosseur d'un petit grain de millet.

11 février : Le ganglion atteint le volume d'un grain de chanvre.

18 février : Ganglion gros grain de chanvre, dur au toucher.

Mort le 23 février.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, un ganglion caséeux de 7 mm. × 6.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion non caséeux d'aspect nacré, 6 mm. × 4 ; à gauche, néant.

La Rate, le Foie, les Poumons ont un aspect normal.

COBAYE T'₃

Examen des poids.

Poids initial	425 gr.
Poids minimum	360 gr. (13 jours après la tuberculisation).
Poids maximum	poids initial.
Poids final	400 gr.
Perte de poids	25 gr. (— 5,8 %).

Mort le 28 février (37 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

4 février : A droite, examen négatif.

11 février : A droite, léger empâtement inguinal.

18 février : A droite, ganglion grain de millet.

27 février : A droite, le ganglion atteint le volume d'un fort grain de chanvre.

Mort le 28 février.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, deux ganglions caséeux : 8 mm. × 5 et 2 mm. × 2.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion scléreux 6 mm. × 4 ; à gauche, néant.

La Rate, le Foie, les Poumons ont un aspect normal.

COBAYE T₄

Examen des poids.

Poids initial	265 gr.
Poids minimum	250 gr. (13 jours après la tuberculisation).
Poids maximum	poids final.
Poids final	280 gr.
Augmentation de poids	15 gr. (+ 5,6 %).

Mort accidentellement le 9 mars (46 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

4 février : Examen négatif.

11 février : A droite, léger empâtement inguinal.

18 février : Apparaît à droite un ganglion de la grosseur d'un grain de millet.

27 février : Le ganglion est dur au toucher et atteint le volume d'un petit grain de chanvre.

3 mars : Apparition d'un second ganglion de la grosseur d'un grain de chanvre.

Mort le 9 mars.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, deux ganglions caséeux : 8 mm* × 4 et 6 mm. × 4.

Ganglions lombaires : A droite, deux ganglions caséeux : 7 mm. × 5 et 8 mm. × 3 ; à gauche, néant.

Nous avons noté la présence à droite de deux ganglions mésentériques de 4 mm. × 3 et 2 mm. × 2.

La Rate, le Foie, les Poumons ont un aspect normal.

COBAYE T₅

Examen des poids.

Poids initial	555 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	425 gr.
Perte de poids	130 gr. (— 23,4 %).

Mort le 31 mars (68 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

4 février : Léger empâtement à droite.

11 février : A droite, ganglion grain de chanvre.

18 février : Ganglion très gros grain de chanvre dur.

27 février : Le ganglion prend le volume et la forme d'un *petit haricot*.

3 mars : Le ganglion atteint la dimension d'un pois chiche.

15 mars : Etat stationnaire.

Mort le 31 mars.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, il s'est formé un large abcès au point d'inoculation ; nous avons trois ganglions inguinaux caséeux : 13 mm. $\times$ 10, 2 mm. $\times$ 2 et 2 mm. $\times$ 2.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion caséeux de 15 mm. $\times$ 12.

Rate : Légèrement hypertrophiée, 25 mm. $\times$ 10, présentant une surélévation granuleuse de 2 mm. de diamètre.

Foie : Normal.

Poumons : Non hypertrophiés ; nous avons noté la présence d'un seul point gris.

Présence d'un ganglion rénal 12 mm. $\times$ 6.

COBAYE T'₆

Examen des poids.

Poids initial	350 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	360 gr. (27 jours après la tuberculisation).
Poids final	225 gr.
Perte de poids	125 gr. (- 35,7 ⁰ / ₀).

Mort le 22 mai (120 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

4 février : Examen négatif.

11 février : Léger empâtement inguinal droit.

18 février : Apparaît à droite un ganglion inguinal de la grosseur d'un grain de millet.

27 février : Le ganglion atteint le volume d'un petit pois.

3 mars : Pas de modifications.

15 mars : Ganglion stationnaire ; une induration formée au point d'inoculation semble prête à fistuliser.

5 avril : Le ganglion atteint les dimensions d'un pois chiche ; une fistule s'est ouverte au point d'inoculation.

20 avril : Etat stationnaire.

11 mai : La fistule, très large, donne abondamment ; le ganglion inguinal a la grosseur d'une cerise.

20 mai : A côté du ganglion cerise, est apparu un second ganglion de la grosseur d'un petit pois ; la fistule est toujours en activité.

Mort le 22 mai.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, deux ganglions caséeux 20 mm. $\times$ 15 et 10 mm. $\times$ 10, et un ganglion non caséeux de 2 mm. $\times$ 2 ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion 15 mm. $\times$ 5, d'aspect scléreux ; à gauche, un ganglion 6 mm. $\times$ 3, scléreux également.

Rate : Hypertrophiée, 29 mm. $\times$ 12, granuleuse, mais pas encore caséifiée.

Foie : Non hypertrophié, mais présentant quelques lésions caséuses.

Poumons : Peu hypertrophiés ; nombreuses taches grises avec point central jaune ; ganglion trachéo-bronchique 12 mm. $\times$ 12, d'aspect scléreux.

COBAYE T₇

Examen des poids.

Poids initial	280 gr.
Poids minimum	poids initial.
Poids maximum	430 gr. (118 jours après la tuberculisation).
Poids final	320 gr.
Augmentation de poids	40 gr. (+ 14,2 %).

Mort le 14 juin (143 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

4 février : Examen négatif.

11 février : Léger empâtement inguinal droit.

18 février : Apparition d'un ganglion inguinal droit de la grosseur d'un grain de millet, entouré d'un empâtement.

27 février : Le ganglion atteint le volume d'un grain de chanvre.

3 mars : Etat stationnaire.

15 mars : Le ganglion a maintenant le volume d'un petit pois.

5 avril : Nous avons à droite deux ganglions : un pois chiche et un grain de chanvre.

20 avril : Etat stationnaire.

11 mai : Les deux ganglions ont respectivement les dimensions d'un pois chiche et d'un petit pois.

20 mai : Les deux ganglions, pois chiche et petit pois, sont réunis dans un empâtement inguinal très sensible.

29 mai : Pas de modifications.

Mort le 14 juin.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, deux ganglions caséux : 11 mm. $\times$ 10 et 8 mm. $\times$ 6, et un ganglion non caséux de 4 mm. $\times$ 3 ; à gauche, néant.

Ganglions ombaires : A droite, un ganglion scléreux de 18 mm. $\times$ 10 ; à gauche, un ganglion, scléreux également, de 9 mm. $\times$ 5.

Rate : Hypertrophiée, 30 mm. $\times$ 12, fortement granuleuse, mais non caséuse.

Foie : Non hypertrophié, mais portant sur ses bords quelques lésions caséuses.

Poumons : Légèrement hypertrophiés ; granulations grises peu nombreuses avec point central jaune ; ganglion trachéo-bronchique 15 mm. $\times$ 12, très scléreux.

GROUPE I

ESSAIS DE VACCINATION PRÉVENTIVE CHEZ LE COBAYE

Notre expérimentation a porté sur trois séries d'animaux, correspondant à trois modes de vaccination différents.

Nous avons dénommé ces séries A', B' et C'.

SÉRIE A'

VACCIN HUILEUX VIVANT SOUS-CUTANÉ (350 millions de germes)

5 cobayes : A'₁, A'₂, A'₃, A'₄, A'₅.

Traitement. — Les animaux de cette série ont été traités par injection de *bacilles vivants*, provenant de notre culture sur gélose de Sabouraud, glycerinée et glucosée. Ces bacilles vivant en suspension dans l'*huile d'olive-lanoline-glucose* ont été injectés à la face interne de la cuisse gauche des cobayes, à la dose de 350 millions, sous le volume de $1/2$ cm³ d'émulsion.

Chaque animal a reçu une seule injection. Ce traitement a eu lieu le 13 novembre. Dans les deux tableaux qui suivent, nous avons rapporté les variations de poids, et les réactions ganglionnaires observées au cours de la période de prémunition (13 novembre-22 janvier).

VARIATIONS DU POIDS AU COURS DE LA PÉRIODE DE VACCINATION

DATES	A'1	A'2	A'3	A'4	A'5
<i>Poids initial.</i>	750	580	390	510	315
28 novembre ...	750	530	370	535	300
14 décembre ...	665	480	350	500	285
5 janvier	590	460	400	585	300
20 janvier	520	440	455	620	330
<i>Perte de poids :</i>					
230 gr. 140 gr. 65 gr. 110 gr. 15 gr.					
(— 30,6 %) (— 24,1 %) (+ 16,9 %) (+ 21,5 %) (+ 4,7 %)					
<i>Augmentation de poids :</i>					

Au point de vue des réactions locales, l'injection de bacilles vivants homogènes en émulsion huileuse à la dose de trois cent cinquante millions a provoqué une hypertrophie ganglionnaire rapide au niveau de l'aîne, et l'apparition d'abcès caséeux aboutissant à la formation d'une fistule dans la région inguinale ; fistule qui est restée en activité pendant une huitaine de jours seulement. Les ganglions inguinaux ont aussi très vite diminué de volume, et, lors de la tuberculisation, ils étaient à peine perceptibles et ont même fini de disparaître après l'inoculation d'épreuve.

Au moment de la tuberculisation, trois de nos cobayes, A'3, A'4 et A'5, étaient en augmentation de poids.

Les deux autres, A'1 et A'2, présentaient au contraire 30,6 et 24,1 % de perte, par rapport à leur poids primitif ; ce furent ces deux animaux qui résistèrent le moins à l'inoculation d'épreuve.

Tuberculisation. — Elle a été effectuée, comme pour tous les animaux figurant au chapitre II, le vingt et un janvier.

COBAYE A'1

Examen des poids.

Poids initial (1)	520 gr.
Poids final	450 gr.
Perte de poids	70 gr. (— 13,4 %).

Mort le 1^{er} février (10 jours après la tuberculisation).

(1) Dans l'examen des poids des animaux des séries préventives, nous avons pris comme poids initial le poids des animaux au moment de la tuberculisation.

ACTIONS GANGLIONNAIRES INGUINALES AU COURS DE LA PÉRIODE DE VACCINATION

DATES	A'1	A'2	A'3	A'4	A'5
novembre	A gauche deux ganglions inguinaux : un grain de millet et un grain de chanvre.	Un ganglion inguinal gauche : petit grain de chanvre.	Un ganglion inguinal gauche : grain de millet.	Léger empâtement inguinal gauche.	Deux ganglions inguinaux gauches : un grain de millet et un grain de chanvre.
décembre	Les deux ganglions : grain de chanvre et petit pois. Induration au point d'injection.	Ganglion petit pois et induration au point d'injection.	Ganglion petit grain de chanvre. Induration au point d'injection.	Un ganglion inguinal gauche : grain de chanvre. Induration au point d'injection.	Les deux ganglions : un grain de chanvre et un petit pois. Induration au point d'injection
décembre	Un seul ganglion : grain de chanvre. Induration au point d'injection, gros seur d'une noisette.	Ganglion grain de chanvre. Fistule ouverte au point d'injection	Deux ganglions à gauche : un grain de millet et un grain de chanvre. Fistule ouverte au point d'injection.	Le ganglion : petit pois. Grosse induration au point d'injection	Un seul ganglion, grain de chanvre. Empâtement au point d'injection.
décembre	Etat stationnaire.	Ganglion grain de chanvre. Fistule cicatrisée.	Les deux ganglions : un grain de millet et un grain de chanvre. Fistule sèche.	Ganglion gros grain de chanvre. Fistule au point d'injection	Etat stationnaire.
janvier	Ganglion grain de chanvre. Fistule ouverte au point d'injection	Ganglion petit grain de chanvre.	Un seul ganglion : grain de chanvre.	Ganglion grain de millet. Fistule sèche.	Ganglion petit grain de chanvre.
janvier	Ganglion grain de millet. Fistule sèche.	Ganglion grain de millet allongé.	Un ganglion : grain de millet.	Léger empâtement ganglionnaire.	Ganglion grain de millet allongé. Pas de fistule au point d'injection.

L'autopsie nous a montré : à gauche, trois petites taches ganglionnaires inguinales, d'aspect non caséeux, ayant chacune de 1 à 2 mm de diamètre ; à droite, pas de réactions ganglionnaires.

La Rate, le Foie, les Poumons présentent un aspect normal.

COBAYE A'₂

Examen des poids.

Poids initial	440 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	390 gr.
Perte de poids	50 gr. (— 11,3 %).

Mort le 15 mars (52 jours après la tuberculisation).

Examen des ganglions inguinaux :

4 février : Examen négatif des deux côtés.
11 février : *Idem.*
18 février : *Idem.*
27 février : *Idem.*
3 mars : Léger empâtement ganglionnaire à droite.
Mort le 15 mars.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, deux ganglions petits, très profonds, 4 mm. × 3, et 2 mm. × 2 (non caséeux). A gauche, trois petits ganglions hyalins de 1 mm. de diamètre.

Ganglions lombaires : Ganglion lombaire droit très scléreux, 5 mm. × 3 mm. A gauche, néant.

La Rate, le Foie, les Poumons ont un aspect normal.

COBAYE A'₃

Examen des poids.

Poids initial	455 gr.
Poids minimum	390 gr. (13 jours après la tuberculisation).
Poids maximum	440 gr. (27 jours après la tuberculisation).
Poids final	400 gr.
Perte de poids	55 gr. (— 12 %).

Mort le 16 mars (53 jours après la tuberculisation).

Examen des ganglions inguinaux :

4 février : A droite, néant ; à gauche, ganglion inguinal, grain de millet.
11 février : A droite, néant ; à gauche, léger empâtement.
18 février : Examen négatif des deux côtés.

27 février : *Idem.*

3 mars : *Idem.*

15 mars : A droite, apparition de deux petits ganglion cruraux de la grosseur de deux grains de millet.

Mort le 16 mars.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, deux petits ganglions caséeux de 4 mm. $\times$ 3 et 3 mm. $\times$ 2 ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion 10 mm. $\times$ 6 ; à gauche, néant. La *Rate*, le *Foie*, les *Poumons* ont un aspect normal.

COBAYE A'.

Examen des poids.

Poids initial	620 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	660 gr. (40 jours après la tuberculisation).
Poids final	585 gr.
Perte de poids	35 gr. (— 5,6 %).

Mort le 26 mars (63 jours après la tuberculisation).

Examen des ganglions inguinaux :

4 février : A droite, examen négatif ; à gauche, léger empâtement ganglionnaire.

11 février : *Idem.*

18 février : *Idem.*

27 février : Examen négatif des deux côtés.

3 mars : *Idem.*

15 mars : A droite, deux ganglions inguinaux ayant respectivement la grosseur d'un grain de chanvre et d'un grain de millet.

Mort le 26 mars.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, deux ganglions durs, hyalins, 5 mm. $\times$ 3 et 2 mm. $\times$ 2 ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : A droite, deux ganglions scléreux 6 mm. $\times$ 3 et 2 mm. $\times$ 2 ; à gauche, néant.

Rate : Légèrement hypertrophiée, 15 mm. $\times$ 8, portant en son centre une petite lésion granuleuse, non caséuse.

Le *Foie* et les *Poumons* ont un aspect normal.

Poids initial	330 gr.
Poids minimum	315 gr. (13 jours après la tuberculisation).
Poids maximum	385 gr. (118 jours » » »).
Poids final	330 gr.
Poids final égal au poids initial.	

Poumons : Non hypertrophiés, sans granulations grises visibles, un ganglion trachéo-bronchique scléreux 6 mm. $\times$ 5.

Dans cette série A', nous avons noté un *retard très marqué dans l'évolution ganglionnaire*.

Alors que chez les animaux témoins, un ganglion inguinal est apparu entre le vingtième et le vingt-septième jour après la tuberculisation, chez nos animaux traités préventivement par le vaccin huileux vivant, le ganglion inguinal droit n'est apparu que cinquante-deux jours après l'épreuve virulente pour les cobayes A'2, A'3, A'4 ; et pour le cobaye A'5 l'examen a été négatif durant cent neuf jours.

Si l'on excepte pour les témoins, l'animal T'1 et pour les cobayes vaccinés l'animal A'1, morts tous les deux dans les dix premiers jours qui ont suivi l'inoculation d'épreuve, la moyenne des jours de vie utile ressort, pour les témoins à soixante-quatorze jours, et, pour les cobayes de la série A', à quatre-vingts jours, ce qui ne représente pas une différence appréciable.

De même, les chutes de poids observées chez les témoins et les animaux traités ont été sensiblement parallèles dans la moyenne.

L'autopsie, au contraire, nous a montré, chez les cobayes vaccinés, *un retard très net de l'évolution de la maladie* en concordance avec le retard observé dans l'évolution des ganglions inguinaux.

Ce retard de la maladie a été particulièrement marqué chez le cobaye A'5, qui, sacrifié cent cinquante-deux jours après l'inoculation d'épreuve, présentait des organes normaux (sauf la rate, très faiblement hypertrophiée, et portant deux très petites granulations) ; alors que chez les témoins T'6 et T'7, morts le premier cent vingt jours, le second cent quarante-trois jours après la tuberculisation, nous avons noté des lésions avancées de la rate, du foie et des poumons.

SÉRIE B'

VACCIN AQUEUX VIVANT SOUS-CUTANÉ (500 millions de germes.)

5 cobayes : B'₁, B'₂, B'₃, B'₄, B'₅.

Traitement. — Chaque animal a reçu une injection de cinq cents millions de *bacilles vivants* « stade jeune », en émulsion en *sérum physiologique*.

Cette injection, effectuée à la cuisse gauche, sous le volume de 1/2 cm³, a eu lieu le 13 novembre.

Dans les deux tableaux suivants, nous avons noté, d'une part, les variations de poids, d'autre part, les réactions ganglionnaires inguinales, qui ont suivi l'essai de vaccination (13 novembre-21 janvier).

VARIATIONS DU POIDS AU COURS DE LA PÉRIODE DE VACCINATION

DATES	B'₁	B'₂	B'₃	B'₄	B'₅
<i>Poids initial.</i>	350	600	450	420	400
28 novembre ...	315	540	395	385	395
14 décembre ...	290	435	390	350	385
5 janvier.....			370	395	425
20 janvier			350	410	450

Perte de poids : *Augmentation de poids :*

100 gr. 10 gr. 50 gr.
(— 22,2 %) (— 2,3 %) (+ 12,5 %)

CTIONS GANGLIONNAIRES INGUINALES AU COURS DE LA PÉRIODE DE VACCINATION

DATES	B'1	B'2	B'3	B'4	B'5
10 décembre	Examen négatif.	Un ganglion inguinal gauche : grain de chanvre.	Empâtement inguinal gauche.	Empâtement inguinal gauche.	Empâtement inguinal gauche.
11 décembre	Un ganglion inguinal gauche : grain de chanvre. Induration, avec fistule au point d'injection	Ganglion grain de chanvre. Induration au point d'injection, avec fistule.	Un ganglion inguinal gauche : grain de chanvre. Induration au point d'injection, avec fistule.	Un ganglion inguinal gauche, gros grain de chanvre. Induration au point d'injection, avec fistule.	Un ganglion inguinal gauche, grain de millet. Induration au point d'injection, sans fistule
12 décembre	Ganglion grain de millet. Fistule en voie de cicatrisation. Mort le 14 décembre.	Ganglion, grain de millet. Fistule sèche. Mort le 18 décembre.	Ganglion petit grain de chanvre. Fistule sèche.	<i>Idem.</i>	Ganglion grain de millet. Pas de fistule.
13 décembre			Etat stationnaire du ganglion. La fistule est à nouveau ouverte.	<i>Idem.</i>	<i>Idem.</i>
14 janvier			<i>Idem.</i>	Ganglion petit grain de chanvre. Fistule en voie de cicatrisation.	Ganglion petit grain de chanvre. Induration au point d'injection. Pas de fistule.
15 janvier			<i>Idem.</i>	Empâtement ganglionnaire. Fistule sèche.	Ganglion gros grain de chanvre. Induration au point d'injection. Fistule ouverte.

Des cinq cobayes de la série B'2, deux sont morts avant la tuberculisation.

Le cobaye B'1 est mort accidentellement le 14 décembre; l'autopsie ne nous a révélé qu'un petit ganglion inguinal gauche de 3 mm. $\times$ 3 mm., non caséifié; la rate, le foie, les poumons avaient un aspect normal.

Le cobaye B'2 est mort le 18 décembre; à l'autopsie, nous avons noté un ganglion inguinal gauche de la grosseur d'un petit grain de chanvre; au lobe inférieur du poumon gauche, se trouvait un abcès de la grosseur d'une petite noisette; un frottis fait avec le pus de cet abcès ne nous a pas montré la présence de bacilles de Koch.

Lors de l'épreuve de tuberculisation, il ne nous restait donc que trois cobayes de la série B'.

Le cobaye B'3 avait maigri d'une façon continue et présentait une chute de poids de 22,2 %; le cobaye B'4, après avoir présenté un abaissement de poids de 16 %, ne perdait plus que 2,3 %; quant au cobaye B'5, il était, à la même date, en augmentation de poids de 12,5 % par rapport à son poids initial.

Au point de vue réactions locales, nous avons noté l'apparition d'un ganglion inguinal gauche, de la grosseur d'un grain de chanvre, vingt jours après l'injection vaccinale; en même temps, se formait une induration à la cuisse et une fistule s'ouvrait au point d'injection.

Au moment de l'inoculation virulente, deux de nos cobayes, sur trois, avaient encore la fistule ouverte du côté gauche.

De même, le ganglion inguinal gauche n'était pas complètement disparu le 21 janvier, surtout en ce qui concerne le cobaye B'5, qui avait présenté, par rapport aux autres animaux de la série B', un retard dans ses réactions post-vaccinales.

Cependant, nous avons toujours assisté à la disparition du ganglion inguinal et à la cicatrisation de la fistule gauches, dans les premières semaines qui ont suivi la tuberculisation.

Tuberculisation. — Elle a été effectuée, comme pour tous les animaux du chapitre II, le 21 janvier.

COBAYE B'₃

Examen des poids.

Poids initial	350 gr.
Poids minimum	340 gr. (13 jours après la tuberculisation).
Poids maximum	395 gr. (27 jours » » » ».)
Poids final	350 gr.
Le poids final égale le poids initial.	

Mort le 26 mars (63 jours après la tuberculisation).

Examen des ganglions inguinaux :

4 février : A droite, examen négatif ; à gauche, ganglion petit grain de chanvre ; fistule en activité.

11 février : *Idem.*

18 février : A droite, examen négatif ; à gauche, ganglion grain de millet ; fistule sèche.

27 février : A droite, apparaît un ganglion grain de millet ; à gauche, ganglion grain de millet.

3 mars : A droite, ganglion grain de chanvre ; à gauche, léger empâtement ganglionnaire.

15 mars : A droite, nous avons maintenant deux ganglions ayant respectivement les dimensions d'un grain de chanvre, et d'un grain de millet ; à gauche, un très petit grain de millet.

Mort le 26 mars.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, deux ganglions scléreux 5 mm. × 4 et 4 mm. × 3 ; à gauche, un ganglion 2 mm. × 2, non caséux.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion scléreux 6 mm. × 3 ; à gauche, un petit ganglion scléreux également 3 mm. × 2.

La Rate, le Foie, les Poumons ont un aspect normal.

COBAYE B'₄

Examen des poids.

Poids initial	410 gr.
Poids minimum	Poids final.
Poids maximum	450 gr. (27 jours après la tuberculisation).
Poids final	330 gr.
Perte de poids	80 gr. (— 19,5 %).

Mort le 27 juin (136 jours après la tuberculisation).

Examen des ganglions inguinaux :

4 février : A droite, examen négatif ; à gauche, léger empâtement inguinal.

11 février : *Idem.*

18 février : Examen négatif des deux côtés.

27 février : *Idem.*

3 mars : *Idem.*

15 mars : *Idem.*

5 avril : *Idem.*

20 avril : *Idem.*

11 mai : A droite, dans la région inguinale interne, nous notons la présence d'un ganglion de la grosseur d'un grain de chanvre ; à gauche, néant.

20 mai : A droite, à côté du ganglion crural grain de chanvre, nous avons un second ganglion inguinal de la grosseur d'un grain de millet ; à gauche, néant.

29 mai : A droite, nous avons trois ganglions inguinaux : un *petit* pois crural, un grain de chanvre, et un grain de millet. A gauche, néant.

Mort le 7 juin.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, un ganglion 5 mm. $\times$ 3, accompagné de trois autres ganglions très petits (1 mm. $\times$ 1). Ces ganglions n'ont pas l'aspect caséux. Dans la région crurale, se trouve un autre ganglion de 7 mm. $\times$ 4, caséux. A gauche, un ganglion, petit, hyalin, 2 mm. $\times$ 2 mm.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion scléreux de 10 mm. $\times$ 10 ; à gauche, un ganglion 11 mm. $\times$ 10, scléreux également.

Rate : Hypertrophiée, 30 mm. $\times$ 13, granuleuse, en voie de caséification.

Foie : Hypertrophié, présentant des taches caséuses avec sclérose périphérique.

Poumons : Légèrement hypertrophiés et hépatisés ; présence de quelques taches grises ; ganglion trachéo-bronchique scléreux, 13 mm. $\times$ 12.

Nous avons noté, à l'autopsie, une ascite importante.

COBAYE B.

Examen des poids.

Poids initial	450 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	340 gr.
Perte de poids	110 gr. (— 24,4 %).

Mort le 15 juin (144 jours après la tuberculisation).

Examen des ganglions inguinaux :

4 février : A droite, examen négatif ; à gauche, ganglion grain de chanvre.

11 février : *Idem.*

18 février : A droite, apparaît un ganglion petit grain de chanvre ; à gauche, ganglion très petit grain de chanvre.

27 février : A droite, ganglion du volume d'un *petit pois* ; à gauche, simple empâtement inguinal.

3 mars : A droite, ganglion gros pois ; à gauche, examen négatif.

15 mars : Etat stationnaire.

5 avril : A droite, le ganglion primitif atteint les dimensions d'un pois chiche ; il est accompagné de deux autres ganglions gros comme deux grains de millet. A gauche, examen négatif.

20 avril : A droite, les trois ganglions ont respectivement le volume d'un pois chiche, d'un petit pois et d'un grain de chanvre ; une *fistule* est *ouverte* au point d'inoculation ; à gauche, examen négatif.

11 mai : A droite, deux pois chiches et un petit pois ; à gauche, examen négatif.

20 mai : A droite, masse de trois ganglions accolés, gros comme trois pois chiches ; induration au point d'inoculation ; la *fistule* est *cicatrisée* ; à gauche, un ganglion de la grosseur d'un grain de millet.

29 mai : A droite, gros empâtement inguinal, dans lequel on distingue trois pois chiches et deux grains de chanvre ; à gauche, ganglion grain de chanvre.

Mort le 15 juin.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, 3 ganglions caséux : 16 mm. $\times$ 13, 13 mm. $\times$ 12, et 10 mm. $\times$ 10, et 2 ganglions non caséux, 5 mm. $\times$ 4 et 3 mm. $\times$ 3 ; la fistule est cicatrisée. A gauche, un ganglion non caséux, 4 mm. $\times$ 3.

Ganglions lombaires : A droite, masse ganglionnaire scléreuse de 18 mm. $\times$ 10 ; à gauche, un ganglion 17 mm. $\times$ 11, scléreux également.

Rate : Hypertrophiée, 26 mm. $\times$ 12, granuleuse, mais non caséuse.

Foie : Normal.

Poumons : Non hypertrophiés ; granulations grises peu nombreuses et non caséifiées ; lésions hémorragiques très répandues ; ganglion trachéo-bronchique scléreux 14 mm. $\times$ 13.

En résumé, dans cette série B', seul le cobaye B'4 a présenté un retard marqué dans l'évolution ganglionnaire inguinale. Il est à remarquer que cet animal était le seul de sa série qui, à l'inoculation d'épreuve, ait eu le ganglion inguinal gauche résorbé et la fistule sèche (côté vaccin).

Le cobaye B'3 a eu une évolution ganglionnaire parallèle à celle des témoins ; quant au cobaye B'5, il semble bien que l'hypertrophie ganglionnaire a été accélérée par rapport à celle

observée chez les animaux témoins. Il faut voir là, à notre avis, le résultat du fait que, chez cet animal, le vaccin n'était pas du tout résorbé à la date de tuberculisation ; il s'est alors produit un cas semblable à celui de nos essais de vaccination curative.

Les chutes de poids, dans cette série, ont été de 0, 19,5 et 24,4 %, semblables, dans la moyenne, à celles des témoins tuberculeux.

Le nombre de jours de vie, après la tuberculisation, a atteint la moyenne de cent quatorze jours pour les cobayes B' (soixante-quatorze seulement pour les témoins).

L'autopsie a donné un résultat favorable pour le seul cobaye B'3, qui, mort soixante-trois jours après l'inoculation, présentait une rate normale, alors que le témoin tuberculeux T'5, mort dans le même temps, avait cet organe légèrement hypertrophié, et portant une surélévation granuleuse de 2 mm. de diamètre.

Chez les cobayes B'4 et B'5, nous avons relevé des lésions analogues à celles observées chez les animaux témoins, morts à la même époque ; néanmoins, *les réactions fibreuses sont très manifestes* chez les cobayes vaccinés ; elles se traduisent, en particulier, chez le cobaye B'4 par des adhérences du foie, et de l'ascite.

SÉRIE C'

VACCIN AQUEUX VIVANT INTRADERMIQUE

3 cobayes : C'1, C'2, C'3.

Traitement. — Une première injection vaccinale est effectuée le 14 novembre ; les cobayes C'2 et C'3 reçoivent alors cent cinquante millions de *bacilles tuberculeux vivants* « stade jeune », en suspension en *sérum physiologique* ; l'injection est faite, par voie *intradermique*, sur le flanc droit ; le volume injecté est de 3/20 de cm³. Le cobaye C'1 reçoit seulement cent millions de germes sous 2/20 de cm³.

Une seconde injection vaccinale est pratiquée le 18 décembre, et a lieu, cette fois, sur le flanc gauche (toujours par voie *intradermique*). Les cobayes C'1 et C'3 reçoivent cinquante millions de bacilles « stade jeune » sous 2/20 de cm³ ; le cobaye C'2 reçoit seulement vingt-cinq millions sous 1/20 de cm³.

Les animaux de la série C' ont donc reçu respectivement :

Cobaye C'1 : 100 millions + 50 millions = 150 millions de germes.

Cobaye C'2 : 150 millions + 25 millions = 175 millions de germes.

Cobaye C'3 : 150 millions + 50 millions = 200 millions de germes.

VARIATIONS DU POIDS AU COURS DE LA PÉRIODE DE VACCINATION.

DATES	C'1	C'2	C'3
<i>Poids initial.</i>	470	635	520
28 novembre	515	445	500
14 décembre	420	375	530
5 janvier	400	400	535
20 janvier	430	420	545
<i>Perte de poids :</i>		<i>Augmentation de</i>	
40 grammes.	215 grammes	<i>poids : 25 gram.</i>	
(— 8,5 %)	(— 33,8 %)	. (+ 4,8 %)	

Nous avons donc observé, chez deux de nos animaux, sur trois, une chute de poids au moment de la tuberculisation. Seul le cobaye C'3 présentait une augmentation de 4,8 %.

Cependant, chez les cobayes C'1 et C'2, il y avait, au moment de l'inoculation d'épreuve, un relèvement dans la courbe des poids : c'est ainsi que C'1, après avoir perdu 17 % ne perdait plus que 8,5 % et que C'2, après une perte de 37 % marquait seulement une diminution de 33 % à la tuberculisation.

Quant aux réactions locales, elles se sont bornées à l'apparition, aux points d'injections, de petites indurations rosées, à peine inflammatoires — jamais suivies d'ulcérations.

Lors de la seconde injection vaccinale, nous n'avons noté aucune élévation de température.

Enfin, à aucun moment, durant la période d'immunisation, nous n'avons observé l'apparition de ganglions inguinaux.

Tuberculisation. — Elle a eu lieu le 21 janvier, parallèlement aux témoins et aux autres animaux groupés dans ce chapitre.

COBAYE C'1

Examen des poids.

Poids initial	430 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	440 gr. (27 jours après la tuberculisation.)
Poids final	400 gr.
Perte de poids	30 gr. (— 6,9 %).

Mort le 6 mars (43 jours après la tuberculisation).

Examen des ganglions inguinaux :

4 février : Examen négatif des deux côtés.

11 février : *Idem.*

18 février : *Idem.*

3 mars : A droite, présence d'un ganglion inguinal de la grosseur d'un grain de chanvre ; à gauche, examen négatif.

Mort le 6 mars.

Résultats de l'autopsie :

Animal d'aspect entièrement sain, sauf un petit ganglion inguinal droit, ayant un point caséeux en son centre, et mesurant 6 mm. $\times$ 3.

COBAYE C₂

Examen des poids

Poids à la tuberculisation ...	420 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	460 gr. (27 jours après la tuberculisation).
Poids final	360 gr.
Perte de poids	60 gr. (— 14,2 %).

Sacrifié le 23 juin (152 jours après la tuberculisation).

Examen des ganglions inguinaux :

4 février : Examen négatif des deux côtés.

11 février : *Idem.*

18 février : *Idem.*

27 février : A droite, apparaît un ganglion inguinal de la grosseur d'un grain de millet ; à gauche, examen négatif

3 mars : A droite, le ganglion atteint le volume d'un petit grain de chanvre ; à gauche, examen négatif.

15 mars : A droite, ganglion gros grain de chanvre ; à gauche, néant.

5 avril : A droite, ganglion *petit pois* ; à gauche, néant.

20 avril : A droite, nous avons maintenant deux ganglions inguinaux : un pois chiche et un grain de chanvre ; à gauche, examen toujours négatif.

11 mai : A droite, trois ganglions inguinaux, ayant respectivement le volume d'un pois chiche, d'un petit pois et d'un grain de chanvre ; à gauche, néant.

20 mai : A droite, nous avons deux pois chiches et un petit pois ; à gauche, néant.

18 juin : A droite, grosse hypertrophie ganglionnaire ; nous avons noté un ganglion petite cerise, un ganglion pois chiche, et un ganglion petit pois ; à gauche, néant.

L'animal est sacrifié le 23 juin.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, trois ganglions caséeux : 17 mm. × 15, 12 mm. × 10, et 8 mm. × 6 ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : A droite, une masse caséuse de 20 mm. × 11 ; à gauche, un ganglion scléreux de 10 mm. × 5.

Rate : Hypertrophiée, 30 mm. × 15, portant de nombreuses granulations, en voie de caséification.

Foie : Hypertrophié ; quelques taches caséuses ; ganglion sus-hépatique scléreux 10 mm. × 4.

Poumons : Non hypertrophiés ; taches caséuses assez nombreuses et d'un diamètre de 2 mm. environ ; ganglion trachéo-bronchique scléreux 10 mm. × 8.

COBAYE C₁

Examen des poids.

Poids initial	545 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	560 gr. (27 jours après la tuberculisation).
Poids final	450 gr.
Perte de poids	95 gr. (— 17,4 %).

Sacrifié le 23 juin (152 jours après la tuberculisation).

Examen des ganglions inguinaux :

4 février : Examen négatif des deux côtés.

11 février : *Idem.*

18 février : A droite, apparaît un ganglion de la grosseur d'un petit grain de millet ; à gauche, néant.

27 février : A droite, le ganglion atteint le volume d'un grain de chanvre ; à gauche, néant.

3 mars : A droite, ganglion *petit pois* ; à gauche, néant.

15 mars : A droite, le ganglion est semblable à un gros pois ; à gauche, néant.

5 avril : A droite, ganglion stationnaire ; une *fistule* est ouverte au point d'inoculation ; à gauche, néant.

20 avril : Etat stationnaire.

11 mai : A droite, ganglion inguinal pois chiche ; la *fistule* est *cicatrisée* ; à gauche, néant.

20 mai : A droite, il s'est formé une grosse poche inguinale, qui semble devoir bientôt fistuliser ; à gauche, néant.

18 juin : La poche inguinale droite a donné naissance à une *fistule large* ; à gauche, néant.

Sacrifié le 23 juin.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, chaîne ganglionnaire comprenant trois ganglions caséux : 20 mm. × 10, 10 mm. × 3, et 4 mm. × 2. Ces ganglions sont adhérents aux muscles de la cuisse ; nous trouvons la trace de deux fistules : une fistule crurale, qui était en activité au moment de la mort, et une fistule inguinale externe, qui était cicatrisée. — A gauche, néant.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion caséux 14 mm. × 9 à gauche, un ganglion scléreux 6 mm. × 4.

Rate : Très hypertrophiée, avec larges granulations caséuses.

Foie : Non hypertrophié, portant quelques granulations d'aspect hyalin.

Poumons : Non hypertrophiés ; nous avons noté la présence de quelques rares taches grises ; ganglion trachéo-bronchique scléreux et petit, 2 mm. × 2.

Chez deux animaux de cette série, l'évolution ganglionnaire nous a paru, comparativement aux témoins tuberculeux, présenter un *léger retard*, surtout *au début*. Chez les cobayes C'1 et C'2, en effet, le ganglion inguinal n'est apparu que trente-six jours après la tuberculisation, alors que chez les témoins, il était apparu entre le vingtième et le vingt-septième jour. (Chez le cobaye C'3, le ganglion inguinal a été sensible dès le vingt-septième jour, après l'inoculation d'épreuve.)

Les chutes de poids ont été, à la mort, de 6,9, 12,2 et 17,4 %, semblables, dans la moyenne, à celles des animaux témoins ; les trois cobayes C' étaient passés par un maximum de poids vingt-sept jours après la tuberculisation.

La moyenne de survie des animaux de la série C' a été de cent quinze jours, *supérieure de quarante et un jours* à la moyenne de survie des témoins tuberculeux ; encore faut-il tenir compte qu' deux des cobayes, C'2 et C'3 ont été sacrifiés.

L'autopsie, négative pour le cobaye C'1, mort quarante-trois jours après l'épreuve virulente, nous a, au contraire, montré des lésions avancées chez les cobayes C'2 et C'3 : la rate, en particulier, était très attaquée.

La conclusion de ces essais de vaccination préventive est assez difficile à tirer, en ce qui concerne les séries B' et C' (vaccin aqueux vivant, par voie sous-cutanée et intradermique).

La série C' nous a donné comme résultats favorables, un retard léger dans l'apparition du ganglion inguinal et une *survie très nette* des cobayes vaccinés par rapport aux témoins tuberculeux.

Par contre, nous avons eu des chutes de poids identiques à celles observées chez les témoins ; l'autopsie, d'autre part, nous a montré des lésions organiques avancées.

Il est donc, dans ces conditions, très difficile de conclure ; il semble bien, cependant, que nous avons eu, dans cette série, une *ébauche d'immunité* qui a ralenti, pendant un certain temps, l'évolution de la maladie.

Pour la série B', nous considérerons que l'arrêt de l'évolution ganglionnaire a été très net chez le seul animal (B'2) de cette série présentant, au moment de l'épreuve virulente, une résorption complète du vaccin.

Chez les cobayes B'1 et 'B'3, dont le ganglion inguinal gauche n'était pas encore disparu, pas plus que la fistule, nous n'avons pas obtenu de résultats favorables ; il est probable que chez ces deux animaux, la tuberculisation a été effectuée prématurément.

Par contre, dans la série A' (vaccin huileux vivant, par voie sous-cutanée), nous croyons avoir obtenu une *immunité réellement appréciable*, immunité qui s'est manifestée par un retard très net de l'évolution ganglionnaire, et qui a été confirmée par les résultats de l'autopsie.

GROUPE II

NOUVEAUX ESSAIS DE VACCINATION CURATIVE CHEZ LE COBAYE (doses faibles)

Ce groupe comprend deux séries.

Dans la série I, nous avons essayé, curativement, l'injection de bacilles vivants « stade jeune », en émulsion huileuse, injectés à faibles doses. Dans la série II, nos essais ont été faits à partir de bacilles « stade jeune » morts, dégraissés à l'acétone, en suspension huileuse et injectés également à des doses relativement faibles.

Les animaux de ces deux séries, ont eu comme témoins tuberculeux les cobayes de la série T'.

SÉRIE I

VACCIN HUILEUX VIVANT SOUS-CUTANÉ (2 millions + 1 million de germes.)

Sept cobayes : N^{os} 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7.

Tuberculisation. — Elle a eu lieu parallèlement aux témoins, le 21 janvier.

Traitement. — Les animaux de cette série ont reçu deux injections vaccinales. La première a été effectuée le jour de la tuber-

culisation, c'est-à-dire le 21 janvier : chaque animal a reçu alors deux millions de *bacilles vivants* « *stade jeune* », en suspension dans l'*huile d'olive-lanoline-glucose* ; l'injection était faite à la face interne de la cuisse gauche ; le volume d'émulsion injecté était de 2/10 de cm³.

La seconde injection a eu lieu deux mois après la première, le 22 mars, et a été effectuée dans les mêmes conditions. Le nombre de bacilles injectés était de un million seulement.

COBAYE N° 1

Examen des poids.

Poids initial	290 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	250 gr.
Perte de poids	40 gr. (— 13,7%).

Mort le 26 mars (63 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

4 février : Examen négatif des deux côtés.

11 février : *Idem.*

18 février : *Idem.*

27 février : A droite, apparition d'un ganglion de la grosseur d'un grain de millet ; à gauche, nous notons également un ganglion grain de millet.

3 mars : A droite, le ganglion atteint le volume d'un petit grain de chanvre ; à gauche, grain de millet.

15 mars : A droite, ganglion gros grain de chanvre, et dans la région inguinale interne, nous avons un second ganglion petit grain de chanvre ; à gauche, ganglion à peine perceptible.

Mort le 26 mars.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, deux ganglions : l'un, le plus interne, blanc, dur, sans adhérence, 5 mm. × 4 ; le second, en partie caséeux, 8 mm. × 6 ; à gauche, un très petit ganglion hyalin 2 mm. × 2.

Ganglions lombaires : Ils forment une masse de 11 mm. × 7, très scléreuse.

Rate : Légèrement hypertrophiée, 20 mm. × 8, portant quatre surélévations granuleuses, non caséeuses.

Foie : Aspect normal.

Poumons : Légèrement hépatisés ; pas de taches grises visibles ; ganglion trachéo-bronchique très dur, 9 mm. × 8.

COBAYE N° 2

Examen des poids.

Poids initial	320 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	270 gr.
Perte de poids	50 gr. (— 15,6 %).

Mort le 26 mars (63 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

4 février : Examen négatif des deux côtés.

11 février : A droite, léger empâtement inguinal ; à gauche, examen négatif.

18 février : A droite, ganglion petit grain de chanvre ; à gauche, néant.

27 février : A droite, le ganglion primitif a maintenant les dimensions d'un gros grain de chanvre, et nous avons noté à ses côtés la présence de deux grains de millet ; à gauche, ganglion petit grain de millet.

3 mars : A droite, nous avons deux ganglions : *un petit pois* et un gros grain de chanvre ; à gauche, ganglion très petit grain de millet.

15 mars : A droite, deux ganglions comme deux gros pois ; à gauche, examen négatif.

Mort le 26 mars.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, deux ganglions caséeux 12 mm. × 8 et 11 mm. × 7 ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion scléreux de 10 mm. × 10 ; à gauche, néant.

Rate : Légèrement hypertrophiée, 23 mm. × 9, portant cinq surélévations granuleuses, non caséeuses.

Foie : Normal.

Poumons : Aspect normal ; absence de ganglion trachéo-bronchique.

COBAYE N° 3

Examen des poids.

Poids initial	420 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	320 gr.
Perte de poids	100 gr. (— 23,8 %).

Mort le 30 mars (67 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

4 février : Examen négatif des deux côtés.

11 février : *Idem.*

18 février : A droite, apparaît dans la région crurale un ganglion de la grosseur d'un grain de chanvre ; à gauche, ganglion léger grain de millet.

27 février : A droite, nous avons deux ganglions : un gros grain de chanvre, et un grain de millet ; à gauche, grain de millet à peine perceptible.

3 mars : A droite, trois ganglions ; un *petit pois*, un grain de chanvre et un grain de millet ; à gauche, léger empâtement.

15 mars : A droite, état stationnaire des ganglions ; à gauche, examen négatif.

Mort le 30 mars.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, un ganglion crural caséux de 10 mm. $\times$ 9, et deux autres ganglions plus externes, hémorragiques, non caséux, 6 mm. $\times$ 5 et 4 mm. $\times$ 4 ; à gauche, trois très petits ganglions de 1 mm. de diamètre, et d'aspect hyalin.

Ganglions lombaires : Deux ganglions scléreux de 5 mm. $\times$ 4 et 3 mm. $\times$ 2.

Rate : Peu hypertrophiée, 17 mm. $\times$ 8, portant quatre fines surélévations granuleuses non caséuses.

Foie : Normal.

Poumons : Non hypertrophiés, sans lésions apparentes ; ganglion trachéo-bronchique scléreux 5 mm. $\times$ 4.

COBAYE N° 4

Examen des poids.

Poids initial	370 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	410 gr. (27 jours après la tuberculisation).
Poids final	325 gr.
Perte de poids	45 gr. (— 12,1 %).

Mort le 30 mars (67 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

4 février : Examen négatif des deux côtés.

11 février : A droite, nous notons un ganglion de la grosseur d'un grain de millet ; à gauche, examen négatif.

18 février : A droite, ganglion gros grain de chanvre, dur au toucher ; à gauche, néant

27 février : A droite, le ganglion atteint le volume d'un *petit pois* ; à gauche, néant.

3 mars : A côté du ganglion petit pois, s'est développé un ganglion de la grosseur d'un grain de chanvre ; à gauche, examen négatif.

15 mars : A droite, les deux ganglions ont respectivement le volume d'un petit pois et d'un gros grain de chanvre ; à gauche, examen négatif.

Mort le 30 mars.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, deux ganglions caséeux : 9 mm. $\times$ 5, et 6 mm. $\times$ 5, accompagnés de trois petits ganglions d'aspect hémorragique, scléreux, ayant chacun 2 mm. de diamètre ; à gauche, trois très petits ganglions hyalins, de 1 mm. de diamètre.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion scléreux de 11 mm. $\times$ 4 ; à gauche, néant.

Rate : Légèrement hypertrophiée, 20 mm. $\times$ 10, portant six surélévations granuleuses, petites et non caséifiées.

Foie : Normal.

Poumons : Aspect normal ; ganglion trachéo-bronchique scléreux de 10 mm. $\times$ 9.

Nous avons noté la présence d'un ganglion mésentérique de 9 mm. $\times$ 5, accompagné de trois autres petits ganglions, ayant chacun 2 mm. de diamètre ; ces quatre ganglions ont un aspect scléreux.

COBAYE N° 5

Examen des poids.

Poids initial	390 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	400 gr. (27 jours après la tuberculisation).
Poids final	300 gr.
Perte de poids	90 gr. (— 23 %).

Mort le 31 mars (68 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

4 février : Examen négatif des deux côtés.

11 février : A droite, apparaît un ganglion de la grosseur d'un grain de millet ; à gauche, néant.

18 février : A droite, le ganglion atteint les dimensions d'un grain de chanvre ; à gauche, ganglion petit grain de millet.

27 février : A droite, ganglion du volume d'un petit pois ; à gauche, grain de millet, à peine perceptible.

3 mars : A droite, ganglion gros pois ; à gauche, le ganglion grain de millet n'est plus sensible au toucher.

15 mars : A droite, le ganglion atteint la grosseur d'un pois chiche ; à gauche, examen négatif.

Mort le 31 mars.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, un ganglion caséeux de 13 mm. $\times$ 13 ; à gauche, un ganglion petit, hyalin, peu hypertrophié, 3 mm. $\times$ 2, non hémorragique.

Ganglions lombaires : Ils forment une masse scléreuse de 13 mm. $\times$ 12.

Rate : Hypertrophiée, 26 mm. $\times$ 8, portant une seule surélévation granuleuse.

Foie : Normal.

Poumons : Aspect normal ; taches hémorragiques par places.

COBAYE N° 6

Examen des poids.

Poids initial	460 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	465 gr. (27 jours après la tuberculisation).
Poids final	400 gr.
Perte de poids	60 gr. (— 13 %).

Mort le 15 juin (144 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

4 février : Examen négatif des deux côtés.

11 février : *Idem.*

18 février : A droite, léger empâtement ganglionnaire ; à gauche, examen négatif.

27 février : A droite, apparaît, dans la région crurale, un petit ganglion grain de chanvre ; à gauche, léger grain de millet.

3 mars : A droite, le ganglion crural a le volume d'un petit pois ; à gauche, ganglion stationnaire.

15 mars : A droite, ganglion crural gros pois ; à gauche, examen négatif.

5 avril : A droite, à côté du ganglion primitif, gros comme un pois chiche, nous avons un second ganglion du volume d'un grain de millet ; à gauche, examen négatif.

20 avril : A droite, état stationnaire des ganglions ; une fistule s'est ouverte au point d'inoculation ; à gauche, néant.

11 mai : A droite, la fistule est cicatrisée ; nous notons deux ganglions : un pois chiche et un grain de chanvre ; à gauche, néant.

20 mai : A droite, nous avons trois ganglions : une petite cerise, un petit pois, et un grain de chanvre ; à gauche, apparaît un ganglion de la grosseur d'un grain de millet.

Mort le 15 juin.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, deux ganglions caséeux de 20 mm. $\times$ 15 et 8 mm. $\times$ 7, et un ganglion hyalin de 5 mm. $\times$ 3 ; à gauche, un ganglion hyalin 3 mm. $\times$ 3.

Ganglions lombaires : A droite, une masse scléreuse de 20 mm. $\times$ 9 ; à gauche, un ganglion scléreux très allongé, 10 mm. $\times$ 3.

Rate : Hypertrophiée, 25 mm. $\times$ 11, portant des granulations scléreuses peu caséuses.

Foie : Normal.

Poumons : Non hypertrophiés, lésions hémorragiques très répandues ; rares granulations grises possibles, mal perceptibles. Rien de caséux cependant. Ganglion trachéo-bronchique scléreux 18 mm. $\times$ 10.

COBAYE N° 7

Examen des poids.

Poids initial	525 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	430 gr.
Perte de poids	95 gr. (— 18 %).

Sacrifié le 23 juin (152 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

4 février : Examen négatif des deux côtés.

11 février : A droite, léger empâtement inguinal ; à gauche, examen négatif.

18 février : A droite, apparition d'un ganglion grain de millet, avec empâtement ; à gauche, examen négatif.

27 février : A droite, le ganglion prend le volume d'un grain de chanvre ; à gauche, apparaît un ganglion grain de millet.

3 mars : A droite, ganglion gros grain de chanvre ; à gauche, empâtement inguinal.

15 mars : A droite, ganglion *petit pois* ; à gauche, examen négatif.

5 avril : A droite, nous palpons, à côté du ganglion primitif de la grosseur d'un petit pois, un second ganglion du volume d'un grain de chanvre ; à gauche, examen négatif.

20 avril : A droite, nous avons maintenant deux ganglions semblables à deux petits pois accolés ; une forte induration apparaît au point d'inoculation. A gauche, apparaît à nouveau un ganglion grain de millet.

11 mai : A droite, les deux ganglions ont respectivement le volume d'un flageolet et d'une petite noisette ; une *fistule* apparaît au point d'inoculation. A gauche, ganglion stationnaire.

20 mai : A droite, état stationnaire des ganglions inguinaux ; la *fistule* est *cicatrisée* ; à gauche, ganglion grain de millet.

18 juin : A droite, nous avons une poche énorme, qui occupe tout le repli inguinal ; à gauche, ganglion grain de chanvre.

Sacrifié le 23 juin,

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, grosse poche caséuse de 40 mm. $\times$ 18 ; à gauche, ganglion caséux de 9 mm. $\times$ 5.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion scléreux de 10 mm. $\times$ 5 ; à gauche, un ganglion de 6 mm. $\times$ 4, scléreux également.

Rate : Hypertrophiée, 30 mm. $\times$ 12, recouverte de nombreuses granulations.

Foie : Non hypertrophié, portant, sur ses bords, quelques lésions caséuses ; ganglion sous-hépatique scléreux de 12 mm. $\times$ 6.

Poumons : Non hypertrophiés ; nombreuses taches grises de 2 mm. de diamètre ; ganglion trachéo-bronchique petit et scléreux, 4 mm. $\times$ 4.

Dans cette série I, nous avons assisté à une évolution en tous points *parallèle* à celle observée chez les animaux témoins.

L'hypertrophie ganglionnaire, les résultats de l'autopsie, les chutes de poids ont été sensiblement identiques dans les deux cas.

La moyenne des jours de vie utile, ressort à quatre-vingt-neuf pour les animaux traités, alors qu'elle n'est que de soixante-quatorze pour les témoins tuberculeux.

L'injection à deux reprises du vaccin huileux vivant sous-cutané, aux doses de deux millions de germes, puis de un million, ne semble avoir ni accéléré ni retardé le processus tuberculeux.

La mort de cinq animaux (nos 1 à 5), espacée du 26 mars au 31 mars, c'est-à-dire de quatre à huit jours après la deuxième injection de bacilles vivants (un million) en suspension huileuse, doit faire penser à une *action anaphylactique* ;

la présence de petits ganglions hémorragiques, observés à l'autopsie chez certains d'entre eux, parle dans le même sens.

SÉRIE II

VACCIN HUILEUX MORT SOUS-CUTANÉ

(10 millions $\times$ 2, de germes.)

6 cobayes : Nos 8, 9, 10, 11, 12, 13.

Tuberculisation. — Elle a eu lieu comme pour tous les animaux de ce chapitre, le 21 janvier, et a été pratiquée dans les mêmes conditions.

Traitement. — Sur les cobayes de cette série, nous avons essayé, curativement, l'injection sous-cutanée de bacilles « *stade jeune* », tués à l'iode ioduré, dégraissés à l'acétone et maintenus en suspension dans le mélange huile d'olive-lanoline.

Une première injection de dix millions de germes a été effectuée en même temps que la tuberculisation, c'est-à-dire le 21 janvier. Une seconde injection de dix millions de germes a eu lieu le 20 mars, chez les animaux encore en vie (cobayes 12 et 13). Les injections vaccinales ont été faites, comme d'ordinaire, à la face interne de la cuisse gauche.

COBAYE N° 8

Cet animal meurt le 27 janvier, six jours après la tuberculisation.

COBAYE N° 9

Examen des poids.

Poids initial	430 gr.
Poids final	390 gr.
Perte de poids	40 gr. (— 9,3 %).

L'animal meurt le 15 février (24 jours de vie utile).

L'examen des ganglions inguinaux s'est toujours montré négatif.

A l'autopsie, nous avons trouvé un ganglion inguinal droit non caséux de 2 mm. × 2, et à gauche, un ganglion inguinal de 1 mm. de diamètre.

Nous n'avons pas noté d'hypertrophie des ganglions lombaires.

La Rate, le Foie, les Poumons présentaient un aspect normal.

COBAYE N° 10

Examen des poids.

Poids initial	365 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	320 gr.
Perte de poids	45 gr. (— 12,3 %).

Mort le 23 février (32 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

4 février : Examen négatif des deux côtés.

11 février : *Idem*.

18 février : A droite, apparition d'un ganglion de la grosseur d'un grain de millet ; à gauche, apparaît également un petit ganglion grain de millet.

Mort le 23 février.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, un ganglion hyalin de 3 mm. $\times$ 3 ; à gauche, un ganglion hyalin de 2 mm. $\times$ 2.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion scléreux de 4 mm. $\times$ 4 ; à gauche, néant.

Le Foie, la Rate, les Poumons ont un aspect normal.

COBAYE N° 11

Examen des poids.

Poids initial	505 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	430 gr.
Perte de poids	75 gr. (— 14,8 %).

Mort le 27 février (36 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

4 février : Examen négatif des deux côtés.

11 février : A droite, apparaît un ganglion inguinal de la grosseur d'un grain de millet. A gauche, examen négatif.

18 février : A droite, le ganglion a maintenant le volume d'un petit grain de chanvre. A gauche, néant.

Mort le 27 février.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, nous avons un ganglion non caséux de 4 mm. $\times$ 4 ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : A droite, ganglion lombaire scléreux de 3 mm. $\times$ 3 ; à gauche, néant.

La Rate, le Foie, les Poumons ont un aspect normal.

COBAYE N° 12

Examen des poids.

Poids initial	315 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	270 gr.
Perte de poids	45 gr. (— 14,2 %)

Mort le 31 mars (68 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

4 février : Examen négatif des deux côtés.

11 février : *Idem.*

18 février : A droite, apparaît, dans la région crurale, un ganglion petit grain de chanvre ; à gauche, examen négatif.

27 février : A droite, ganglion grain de chanvre ; à gauche, néant.

3 mars : A droite, nous avons maintenant deux ganglions, ayant respectivement le volume d'un grain de chanvre, et d'un grain de millet. A gauche, néant.

15 mars : A droite, les deux ganglions ont les dimensions d'un petit pois et d'un grain de chanvre. A gauche, néant.

Mort le 31 mars.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, deux ganglions caséeux 8 mm. $\times$ 7 et 5 mm. $\times$ 4 ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion caséeux, de 14 mm. $\times$ 9 ; à gauche, néant.

La Rate, le Foie, les Poumons ont un aspect normal.

Nous avons noté la présence d'un ganglion mésentérique hyalin, de 3 mm. $\times$ 3, et de deux petits ganglions rénaux ayant chacun 2 mm. de diamètre.

COBAYE N° 13

Examen des poids.

Poids initial	365 gr.
Poids minimum	320 gr. (73 jours après la tuberculisation).
Poids maximum	poids final.
Poids final	385 gr.
Augmentation de poids	20 gr. (+ 5,4 %).

Mort le 21 mai (119 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

4 février : Examen négatif des deux côtés.

11 février : A droite, apparaît un petit ganglion inguinal grain de millet. A gauche, néant.

18 février : A droite, ganglion grain de chanvre ; à gauche, apparaît un léger grain de millet.

27 février : A droite, le ganglion atteint le volume d'un petit pois ; à gauche, examen négatif.

3 mars : État stationnaire.

15 mars : A droite, ganglion pois chiche ; à gauche, néant.

5 avril : A droite, nous avons maintenant deux ganglions : un pois chiche et un grain de chanvre, et une fistule est ouverte au point d'inoculation. A gauche, nous notons à nouveau l'apparition d'un ganglion de la grosseur d'un grain de millet.

20 avril : A droite, ganglions stationnaires ; la fistule, large, ouverte, donne abondamment ; à gauche, ganglion fort grain de millet.

11 mai : A droite, nous avons trois ganglions ayant respectivement le volume d'un gros pois chiche, d'un petit pois et d'un grain de chanvre ; la fistule est toujours en activité. A gauche, ganglion grain de chanvre.

20 mai : A droite, grosse masse ganglionnaire de la grosseur d'une cerise ; fistule très large. A gauche, ganglion grain de chanvre.

Mort le 21 mai.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, deux ganglions caséeux 14 mm. $\times$ 12, et 9 mm. $\times$ 5, et un ganglion non caséeux 3 mm. $\times$ 3. A gauche, un ganglion non caséeux de 4 mm. $\times$ 3.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion scléreux de 18 mm. $\times$ 8 ; à gauche, un ganglion de 14 mm. $\times$ 5, scléreux également.

Rate : Hypertrophiée, 28 mm. $\times$ 12, granuleuse.

Foie : Non hypertrophié, portant sur ses bords quelques lésions caséeuses.

Poumons : Non hypertrophiés ; nombreuses taches hémorragiques ; quelques taches grises ; ganglion trachéo-bronchique très scléreux de 10 mm. $\times$ 7.

Chez les animaux de cette série, nous n'avons noté aucune réaction nette, du côté gauche, due à l'injection vaccinale.

L'évolution ganglionnaire inguinale à droite a été parallèle à celle observée chez les animaux témoins avec, semble-t-il, cependant, un *léger retard* et une *hypertrophie moins grande* des ganglions.

L'autopsie effectuée sur les cobayes 12 et T'5, morts tous les deux soixante-huit jours après la tuberculisation, a été nettement favorable chez l'animal traité qui, en plus de ganglions inguinaux, moins évolués que chez le témoin, présentait une rate normale, alors que chez le cobaye T'5, cet organe était hypertrophié et portait une surélévation granuleuse.

Par contre, chez le cobaye 13, qui a survécu cent dix-neuf jours à l'inoculation d'épreuve, l'autopsie nous a révélé des lésions identiques à celles observées chez les témoins tuberculeux, morts après le même temps.

Tous les cobayes de la série II ont présenté à leur mort des chutes de poids sensibles ; leur poids maximum a été leur poids initial.

Sur six animaux mis en expérience, quatre sont morts moins de quarante jours après la tuberculisation, victimes d'une épidémie qui a sévi à cette époque chez tous nos animaux, et qui a éprouvé particulièrement cette série.

Les deux cobayes 12 et 13, qui ont vécu un temps suffisant, nous ont donné les deux résultats en apparence contradictoires exposés ci-dessus, résultats contradictoires que nous expliquerons en émettant l'hypothèse, qu'*au début*, l'évolution de la maladie a bien été *retardée*, mais que, par la suite, ce retard a disparu, au fur et à mesure que s'intensifiait l'infection déterminée par l'inoculation virulente.

CHAPITRE III

1^o ESSAIS DE VACCINATION PRÉVENTIVE CHEZ LE COBAYE, A L'AIDE DE BACILLES « STADE JEUNE » MORTS ET DÉGRAISSÉS A L'ACÉTONE.

2^o ESSAI DE VACCINATION CURATIVE CHEZ LE COBAYE PAR INJECTION SOUS-CUTANÉE DE B. C. G.

Dans ce chapitre, nous avons groupé nos essais de vaccination préventive à partir de bacilles morts « stade jeune », dégraissés à l'acétone et mis en suspension dans le mélange huile d'olive-lanoline (3 séries).

Ce chapitre comprend également un essai de vaccination curative du cobaye par injection sous-cutanée de B.C.G. à forte dose (une série).

Ces quatre séries d'animaux ont été tuberculisées le 20 avril, en même temps qu'une série de cobayes témoins, avec dix mille bacilles virulents, souche Ratti, inoculés par voie sous-cutanée à la face interne de la cuisse droite.

Nous exposerons successivement les résultats de l'expérimentation chez les cobayes témoins tuberculeux (TE) puis chez les cobayes traités préventivement par les bacilles morts, et enfin chez les cobayes traités curativement par injection de B.C.G.

SÉRIE TE

COBAYES TÉMOINS TUBERCULEUX

6 cobayes : TE₁, TE₂, TE₃, TE₄, TE₅, TE₆.

COBAYE TE₁

Examen des poids.

Poids initial	515 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	460 gr.
Perte de poids	55 gr. (— 10,6 %).

Sacrifié le 23 juin (64 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

30 avril : A droite, on sent au toucher un léger empâtement inguinal.

10 mai : Nous notons, à droite, un ganglion de la grosseur d'un grain de chanvre.

20 mai : Le ganglion atteint le volume d'un *petit pois*.

9 juin : Le ganglion primitif est maintenant comme un gros pois chiche, et nous notons l'apparition d'un second ganglion grain de chanvre ; une fistule est sur le point de s'ouvrir au point d'inoculation.

19 juin : Grosse poche inguinale droite, accompagnée d'un ganglion petit pois ; la *fistule* est *ouverte*.

Sacrifié le 23 juin.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, deux ganglions caséeux de 25 mm. × 10 et 10 mm. × 6.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion caséeux de 18 mm. × 7 ; à gauche, un ganglion scléreux de 12 mm. × 6.

Rate : Très hypertrophiée, 33 mm. × 15, et fortement granuleuse.

Foie : Aspect normal.

Poumons : Non hypertrophiés ; quelques rares taches grises ; ganglion trachéo-bronchique scléreux de 11 mm. × 8.

COBAYE TE₂

Examen des poids.

Poids initial	470 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	390 gr.
Perte de poids	80 gr. (— 17 %).

Sacrifié le 24 juin (65 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

30 avril : Examen négatif.

10 mai : Nous notons, à droite, la présence de deux ganglions de la grosseur de deux grains de chanvre.

20 mai : Les deux ganglions grains de chanvre ont fusionné et donnent, au toucher, un ganglion unique *petit pois*.

29 mai : Ganglion très gros pois ; une fistule est sur le point de s'ouvrir au point d'inoculation.

9 juin : Le ganglion primitif atteint le volume d'un gros pois chiche, et nous notons un second ganglion inguinal de la grosseur d'un grain de chanvre. *Fistule ouverte* au point d'inoculation.

19 juin : Les deux ganglions inguinaux ont respectivement les dimensions d'une cerise et d'un petit pois ; la fistule est toujours en activité.

Sacrifié le 24 juin.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, trois ganglions caséux de 28 mm. $\times$ 12, 14 mm. $\times$ 7, et 7 mm. $\times$ 2 ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion scléreux de 15 mm. $\times$ 6 ; à gauche, un ganglion scléreux également, et mesurant 13 mm. $\times$ 7.

Rate : Hypertrophiée, 20 mm. $\times$ 9, granuleuse. *

Foie : Aspect normal.

Poumons : Non hypertrophiés ; pas de granulations grises apparentes ; ganglion trachéo-bronchique scléreux de 8 mm. $\times$ 7.

COBAYE TE₃

Examen des poids.

Poids initial	370 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	410 gr. (30 jours après la tuberculisation).
Poids final	360 gr.
Perte de poids	10 gr. (— 2,7 %).

Sacrifié le 23 juin (64 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

30 avril : Léger empâtement inguinal droit.

10 mai : Apparaît un ganglion inguinal droit de la grosseur d'un grain de chanvre.

20 mai : Le ganglion grain de chanvre est entouré d'un empâtement très sensible.

29 mai : Nous avons maintenant deux ganglions inguinaux ayant chacun le volume d'un grain de chanvre.

9 juin : Les deux ganglions ont respectivement les dimensions d'un *petit pois* et d'un grain de chanvre ; une forte induration est apparue au point d'inoculation, et nous notons un fort empâtement de toute la région inguinale.

19 juin : Ganglions inguinaux droits : deux petits pois ; gros empâtement de la cuisse, et induration au point d'inoculation ; pas de fistule. Sacrifié le 23 juin.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, une poche caséuse de 25 mm. $\times$ 12, accompagnée de deux ganglions caséux de 8 mm. $\times$ 7 et 7 mm. $\times$ 5 ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : Les ganglions droits et gauches accolés forment une masse scléreuse de 20 mm. $\times$ 10.

Rate : Hypertrophiée, 25 mm. $\times$ 12, granuleuse.

Foie : Aspect normal.

Poumons : Non hypertrophiés ; pas de lésions apparentes ; ganglion trachéo-bronchique scléreux de 10 mm. $\times$ 7.

COBAYE TE₁

Examen des poids.

Poids initial	550 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final,	360 gr.
Perte de poids	190 gr. (— 34,5 %).

Sacrifié le 24 juin (65 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

30 avril : Examen négatif.

10 mai : Nous palpons, à droite, un ganglion de la grosseur d'un grain de chanvre.

20 mai : Le ganglion atteint le volume d'un *petit pois*.

29 mai : Apparaît à côté du ganglion primitif petit pois un second ganglion grain de millet.

9 juin : Les deux ganglions ont respectivement les dimensions d'un flageolet et d'un grain de chanvre.

19 juin : Nous avons trois ganglions : un flageolet, un petit pois et un grain de millet. *Fistule* au point d'inoculation.

Sacrifié le 24 juin.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, trois ganglions caséux : 23 mm. $\times$ 10, 12 mm. $\times$ 6 et 4 mm. $\times$ 3 ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion scléreux de 13 mm. $\times$ 7 ; à gauche, un ganglion petit, scléreux, 4 mm. $\times$ 3.

Rate : Hypertrophiée, 25 mm. $\times$ 9, granuleuse.

Foie : Aspect normal.

Poumons : Non hypertrophiés ; quelques taches grises ; ganglion trachéo-bronchique 15 mm. $\times$ 10, scléreux.

COBAYE TE₅

Examen des poids.

Poids initial	435 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	300 gr.
Perte de poids	135 gr. (— 31 %).

Sacrifié le 23 juin (64 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

30 avril : Examen négatif.

10 mai : A la palpation, nous trouvons un ganglion inguinal droit, de la grosseur d'un grain de chanvre.

20 mai : le ganglion atteint le volume d'un petit pois.

29 mai : Le ganglion a maintenant les dimensions d'un pois chiche.

9 juin : Le ganglion est stationnaire ; *fistule* au point d'inoculation.

19 juin : Ganglion petite noisette ; la fistule est toujours en activité.

Sacrifié le 23 juin.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, deux ganglions caséeux de 14 mm. × 10 et 3 mm. × 2 ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion scléreux de 14 mm. × 10 ; à gauche, un ganglion 6 mm. × 4, très scléreux.

Rate : Hypertrophiée, 30 mm. × 15, granuleuse.

Foie : Normal.

Poumons : Légèrement hypertrophiés ; quelques rares taches grises, avec point central jaune ; ganglion trachéo-bronchique scléreux de 10 mm. × 8.

COBAYE TE₆

Examen des poids.

Poids initial	600 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	500 gr.
Perte de poids	100 gr. (— 16,6 %).

Sacrifié le 24 juin (65 jours de vie utile).

Examen des ganglions inguinaux :

30 avril : Examen négatif.

10 mai : Nous avons noté à droite deux ganglions inguinaux, ayant chacun le volume d'un grain de chanvre.

20 mai : L'un des ganglions atteint le volume d'un *petit pois* ; l'autre est stationnaire.

29 mai : Apparaît, dans la région crurale, un troisième ganglion de la grosseur d'un grain de chanvre.

9 juin : Nous avons trois ganglions, ayant respectivement le volume d'un pois chiche, d'un petit pois et d'un grain de chanvre ; une *fistule* est *ouverte* au point d'inoculation.

19 juin : Les ganglions forment une masse qui occupe toute la région inguinale droite ; la fistule est toujours en activité.

Sacrifié le 24 juin.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, trois ganglions caséux de 8 mm. $\times$ 7, 5 mm. $\times$ 3, et 4 mm. $\times$ 2 ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : Les ganglions droits et gauches accolés forment une masse scléreuse de 11 mm. $\times$ 10.

Rate : Hypertrophiée, 31 mm. $\times$ 15, granuleuse.

Foie : Aspect normal.

Poumons : Non hypertrophiés ; portant quelques rares granulations grises, non caséifiées ; ganglion trachéo-bronchique scléreux de 13 mm. $\times$ 11.

VACCIN HUILEUX MORT ESSAYÉ PRÉVENTIVEMENT PAR VOIE SOUS-CUTANÉE

SÉRIE MA

(10 millions $\times$ 2 de germes.)

Traitement. — Les animaux de cette série ont reçu, comme vaccin préventif, vingt millions de *bacilles « stade jeune »*, tués par l'iode ioduré, dégraissés à l'acétone, en émulsion dans l'huile d'olive-lanoline.

Deux injections ont été effectuées : la première, le 30 janvier, la seconde le 16 février. Elles ont été faites à la face interne

de la cuisse gauche, par voie sous-cutanée ; le nombre de bacilles injectés a été chaque fois de dix millions, sous le volume de 1/10 de cm³ d'émulsion huileuse.

Nous avons mis quatre cobayes en expérience : MA₁, MA₂, MA₃, MA₄.

Pendant la période vaccinale, nous n'avons noté aucune hypertrophie ganglionnaire inguinale ; par contre, nous avons observé une chute de poids, prononcée de tous nos animaux.

En outre, deux cobayes sur quatre sont morts avant l'inoculation d'épreuve.

VARIATIONS DU POIDS AU COURS DE LA PÉRIODE
DE VACCINATION.

DATES	MA ₁	MA ₂	MA ₃	* MA ₄
<i>Poids initial</i>	660	370	560	615
15 février	520	330	455	540
3 mars		290	430	480
18 mars		270	450	435
5 avril			460	460
19 avril			480	490

Perte de poids :

80 gr.	125 gr.
(— 14,2 %)	(— 20,3 %)

Le cobaye MA₁ était mort le 23 février. Son poids final était de 480 gr. ; perte de poids : 180 gr. (— 27,2 %).

Le cobaye MA₂ était mort le 2 avril ; son poids, à la mort, était de 255 gr., soit une perte de 115 gr. (— 31 %).

A l'autopsie, ces deux animaux présentaient un ganglion inguinal gauche hyalin de 1 mm. de diamètre.

La rate, le foie, les poumons avaient un aspect normal.

Le cobaye MA₃ et le cobaye MA₄ accusaient, au moment de la tuberculisation, une importante chute de poids. Cependant, la courbe de poids, après avoir passé par un minimum, remontait progressivement.

Tuberculisation. — Elle a été effectuée le 20 avril, quatre-vingt-un jours après la première injection vaccinale.

COBAYE MA₃

Examen des poids.

Poids initial (1)	480 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	330 gr.
Perte de poids	150 gr. (— 31,2 %).

Sacrifié le 24 juin (65 jours après la tuberculisation).

Examen des ganglions inguinaux :

30 avril : Examen négatif des deux côtés.

10 mai : Empâtement inguinal droit.

20 mai : Apparaît à droite un ganglion de la grosseur d'un grain de millet. Nous notons une légère induration au point d'inoculation.

29 mai : Le ganglion inguinal a maintenant les dimensions d'un grain de chanvre.

9 juin : Le ganglion primitif, grain de chanvre, est entouré d'un empâtement très sensible ; un second ganglion grain de millet est apparu.

19 juin : Les deux ganglions inguinaux ont chacun le volume d'un grain de chanvre ; l'empâtement de la cuisse a augmenté.

L'examen des ganglions inguinaux a toujours été négatif, du côté gauche.

Sacrifié le 24 juin.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, poche inguinale caséuse de 25 mm. × 10 et deux ganglions caséux également, 8 mm. × 3 et 7 mm. × 4 ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion scléreux de 12 mm. × 8 ; à gauche, un ganglion petit, très scléreux, 5 mm. × 4.

Rate : Hypertrophiée, 30 mm. × 14, granuleuse, très attaquée.

Foie : Aspect friable ; quelques taches caséuses.

Poumons : Non hypertrophiés ; nombreuses granulations grises avec point central jaune. Ganglion trachéo-bronchique scléreux de 15 mm. × 10.

COBAYE MA₁

Examen des poids.

Poids initial	490 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	505 gr. (30 jours après la tuberculisation).
Poids final	410 gr.
Perte de poids	80 gr. (— 16,3 %).

Sacrifié le 24 juin (65 jours après la tuberculisation).

(1) Le poids initial est le poids au moment de la tuberculisation.

Examen des ganglions inguinaux :

30 avril : Examen négatif des deux côtés.

10 mai : Empâtement inguinal droit.

20 mai : Ganglion inguinal droit de la grosseur d'un grain de millet.

29 mai : Le ganglion atteint le volume d'un grain de chanvre, et est entouré d'un empâtement très sensible.

9 juin : Nous avons maintenant deux ganglions inguinaux ayant respectivement le volume d'un grain de chanvre et d'un grain de millet; empâtement de la cuisse.

19 : Les deux ganglions, entourés d'un fort empâtement, ont la grosseur de deux grains de chanvre. L'examen des ganglions inguinaux gauches s'est toujours montré négatif.

Sacrifié le 24 juin.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, une poche caséuse de 18 mm. $\times$ 9 et deux ganglions caséux de 7 mm. $\times$ 3 et 5 mm. $\times$ 3 ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion scléreux de 8 mm. $\times$ 4 ; à gauche, un petit ganglion très scléreux de 3 mm. $\times$ 2.

Rate : Hypertrophiée, 22 mm. $\times$ 9, portant 5 petites lésions granuleuses.

Foie : Aspect normal.

Poumons : Non hypertrophiés ; pas de granulations grises ; ganglion trachéo-bronchique gros comme une tête d'épingle.

Animal beaucoup moins attaqué que le cobaye MA₃.

L'évolution ganglionnaire s'est effectuée avec un *retard assez net*, sur celle des animaux témoins, et les *ganglions* observés ont toujours été *moins hypertrophiés*.

Nous n'avons jamais noté l'apparition de fistules.

Par contre, l'autopsie nous a révélé, chez le cobaye MA₃, des *organes* (Rate, Poumons, Foie) *très attaqués*, alors que l'évolution était beaucoup moins avancée chez le cobaye MA₄.

Dans ces conditions, il est difficile de tirer une conclusion de cet essai de vaccination préventive.

SÉRIE MB

(100 millions de germes.)

Traitement. — Chaque cobaye de la série MB a reçu préventivement, en une seule injection effectuée par voie sous-cutanée, à la cuisse gauche, cent millions de *bacilles tuberculeux* « stade

jeune », tués par l'iode ioduré, et dégraissés à l'acétone: Cet essai de vaccination a été effectué le 16 février. Le volume d'émulsion huileuse injecté était de 1 cm³.

Quatre cobayes ont été mis en expérience : MB₁, MB₂, MB₃ et MB₄.

Pendant la période vaccinale, nous n'avons observé aucune réaction ganglionnaire gauche. Mais le poids des animaux a diminué sensiblement, comme l'indique le tableau ci-dessous.

VARIATIONS DU POIDS AU COURS DE LA PÉRIODE
DE VACCINATION.

DATES	MB ₁	MB ₂	MB ₃	MB ₄
<i>Poids initial</i>	450	400	420	470
3 mars	370	340	390	410
18 mars	350	320	380	360
5 avril		310	375	320
20 avril		350	390	360
<i>Perte de poids :</i>				
	50 gr. (— 12,5 %)	30 gr. (— 7,1 %)	110 gr. (— 23,4 %)	

Le cobaye MB₁ était mort le 31 mars, quarante-trois jours après l'injection vaccinale ; son poids final était de 320 grammes, soit une perte de cent trente grammes (— 29,1 %), par rapport au poids initial.

A l'autopsie, nous avons noté deux très petits ganglions inguinaux gauches de un millimètre de diamètre environ et d'aspect hyalin ; le foie, la rate, les poumons étaient sans lésions apparentes.

Les trois autres cobayes de cette série présentaient, à la tuberculisation, des chutes de poids de 12,5, 7,1 et 23,4 %.

Cependant, à ce moment, la courbe des poids, après être passée par un minimum, quarante-huit jours après la vaccination, se relevait nettement.

Tuberculisation. — Elle a eu lieu le 20 avril, soixante-trois jours après l'essai d'immunisation.

COBAYE MB₂

Examen des poids.

Poids initial	350 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	260 gr.
Perte de poids	90 gr. (— 25,4 %).

Mort le 12 juin (53 jours après la tuberculisation).

Examen des ganglions inguinaux :

30 avril : Examen négatif des deux côtés.

10 mai : *Idem.*

20 mai : Nous palpons, dans la région crurale droite, un ganglion de la grosseur d'un grain de chanvre.

9 juin : Le ganglion crural droit a pris le volume d'un léger petit pois aplati ; l'examen a toujours été négatif à gauche.

Mort le 12 juin.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, un ganglion crural caséeux aplati, non turgescent, de 7 mm. × 6, et trois petits ganglions inguinaux, ayant chacun un demi-millimètre de diamètre, et d'aspect hémorragique ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion allongé, très scléreux, de 14 mm. × 5 ; à gauche, néant.

Rate : Légèrement hypertrophiée, 19 mm. × 8, portant trois petites granulations non caséuses.

Le Foie et les Poumons ont un aspect normal.

COBAYE MB₃

Examen des poids.

Poids initial	390 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	400 gr. (30 jours après la tuberculisation).
Poids final	320 gr.
Perte de poids	70 gr. (— 17,9 %).

Sacrifié le 24 juin (65 jours après la tuberculisation).

Examen des ganglions inguinaux :

30 avril : Examen négatif des deux côtés.

10 mai : Nous notons à droite un ganglion de la grosseur d'un petit grain de chanvre, avec empâtement périphérique.

20 mai : Le ganglion atteint les dimensions d'un *petit pois*.

9 juin : Ganglion comme un gros pois ; une *fistule* est ouverte au point d'inoculation

19 juin : A côté du ganglion primitif gros pois, apparaît un second ganglion de la grosseur d'un grain de millet ; la fistule est en activité.

L'examen a toujours été négatif à gauche.

Sacrifié le 24 juin.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, deux ganglions peu caséeux de 14 mm. × 6 mm. et 5 mm. × 4 ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : A droite, ganglion allongé et scléreux 13 mm. × 5 ; à gauche, néant.

Rate : Légèrement hypertrophiée 20 mm. × 8, portant quatre petites lésions granuleuses.

Foie : Aspect normal.

Poumons : Non hypertrophiés, pas de taches grises ; ganglion trachéo-bronchique petit, scléreux, 4 mm. × 3.

COBAYE MB₄

Examen des poids.

Poids initial	360 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	380 gr. (30 jours après la tuberculisation).
Poids final	320 gr.
Perte de poids	40 gr. (— 11.1 %).

Sacrifié le 24 juin (65 jours après la tuberculisation).

Examen des ganglions inguinaux :

30 avril : Examen négatif des deux côtés.

10 mai : Apparaît un ganglion inguinal droit de la grosseur d'un grain de millet.

20 mai : Le ganglion est stationnaire ; induration au point d'inoculation.

9 juin : Le ganglion atteint le volume d'un grain de chanvre ; *début de fistule* au point d'inoculation.

19 juin : Ganglion *petit pois* avec empâtement inguinal ; la fistule est maintenant en pleine activité.

Sacrifié le 24 juin.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, un ganglion peu caséeux de 6 mm. × 3, et une poche caséuse, non turgescence, de 25 mm. × 11 ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion scléreux de 7 mm. $\times$ 4 ; à gauche, néant.

Rate : Hypertrophiée, 22 mm. $\times$ 10, recouverte d'une dizaine de surélévations granuleuses peu étendues.

Foie : Aspect normal.

Poumons : Non hypertrophiés ; quelques taches grises non caséifiées ; ganglion trachéo-bronchique scléreux, 5 mm. $\times$ 4.

Les animaux de cette série ont présenté une hypertrophie *moins rapide et moins prononcée* des ganglions inguinaux que celle notée chez les témoins tuberculeux.

Cependant, dans deux cas, nous avons eu un chancre d'inoculation.

Les chutes de poids ont été semblables à celles observées chez les cobayes témoins.

L'autopsie, par contre, nous a montré des *organes peu attaqués* ; en particulier, la rate des animaux vaccinés était beaucoup moins hypertrophiée et nettement moins granuleuse que celle des témoins, ce qui nous permet de penser que, dans la série MB, nous avons obtenu un *ralentissement réel* de l'évolution de la maladie.

SÉRIE MC

(200 millions de germes.)

Traitement. — Les animaux de cette série ont reçu une injection de deux cents millions de *bacilles « stade jeune », tués par l'iode ioduré, dégraissés à l'acétone* et mis en suspension huileuse.

Cette injection a été faite à la face interne de la cuisse gauche, par voie sous-cutanée, sous le volume de 2 cm³.

Elle a eu lieu le 23 février.

Quatre animaux ont été mis en expérience : MC₁, MC₂, MC₃ et MC₄.

Pendant la période vaccinale, pas plus que dans les séries MA et MB, nous n'avons noté l'apparition de ganglions inguinaux.

Voici le tableau des variations de poids des animaux, entre le 23 février et le 20 avril, date de la tuberculisation.

VARIATIONS DU POIDS AU COURS DE LA PÉRIODE
DE VACCINATION

DATES	MC ₁	MC ₂	MC ₃	MC ₄
<i>Poids initial</i>	530	650	620	720
3 mars	450	610	610	730
18 mars		570	550	700
5 avril		520	450	630
20 avril		540	500	640

Perte de poids :

110 gr.	120 gr.	80 gr.
(— 16,9 %) (— 19,3 %) (— 11,1 %)		

Le cobaye MC₁ était mort le 8 mars. Son poids final était de 400 grammes, soit une perte de 130 grammes (— 24,5 %) sur le poids initial.

Les trois autres cobayes présentaient, au moment de leur tuberculisation, des chutes de poids appréciables, avec, cependant, une tendance ascendante de la courbe des poids.

Tuberculisation. — Elle a eu lieu, comme pour tous les animaux groupés dans ce chapitre, le 20 avril, cinquante-six jours après l'injection vaccinale.

COBAYE MC₂

Examen des poids.

Poids initial	540 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	570 gr. (30 jours après la tuberculisation).
Poids final	530 gr.
Perte de poids	10 gr. (— 1,8 %).

Sacrifié le 26 juin (67 jours après la tuberculisation).

Examen des ganglions inguinaux :

30 avril : Examen négatif des deux côtés.

10 mai : Nous notons la présence d'un ganglion inguinal droit de la grosseur d'un petit grain de chanvre.

20 mai : Le ganglion atteint les dimensions d'un petit pois.

9 juin : Le ganglion a maintenant le volume d'un gros pois.

19 juin : Ganglion pois chiche ; induration au point d'inoculation ; l'examen a toujours été négatif à gauche.

Sacrifié le 26 juin.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, un ganglion peu caséux de 12 mm. × 10 ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion scléreux de 14 mm. × 7.

Rate : Peu hypertrophiée, 20 mm. × 8, portant une surélévation granuleuse centrale.

Foie : Aspect normal.

Poumons : Non hypertrophiés ; pas de taches grises ; ganglion trachéo-bronchique petit, 4 mm. × 3, et scléreux.

COBAYE MC₃

Examen des poids.

Poids initial	500 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	320 gr.
Perte de poids	180 gr. (— 36 %).

Sacrifié le 24 juin (65 jours après la tuberculisation).

Examen des ganglions inguinaux :

30 avril : Examen négatif des deux côtés.

10 mai : Apparaît un ganglion inguinal droit de la grosseur d'un grain de millet.

20 mai : Le ganglion atteint le volume d'un petit grain de chanvre.

9 juin : Nous avons maintenant deux ganglions ayant respectivement le volume d'un grain de chanvre, et d'un grain de millet.

19 juin : Les deux ganglions ont la grosseur de deux grains de chanvre, et sont entourés d'un empâtement très sensible ; l'examen a toujours été négatif à gauche.

Sacrifié le 24 juin.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, une poche caséuse non turgescente de 20 mm. × 10 et deux ganglions peu caséux de 5 mm. × 5 et 4 mm. × 4 ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion scléreux de 12 mm. × 7 ; à gauche, néant.

Rate : Très hypertrophiée, 30 mm. × 14, granuleuse.

Foie : Non hypertrophié, portant quelques taches caséuses.

Poumons : Non hypertrophiés ; présence de quelques taches grises ; ganglion trachéo-bronchique scléreux de 7 mm. × 3.

COBAYE MC₁

Examen des poids.

Poids initial	640 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	590 gr.
Perte de poids	50 gr. (— 7,8 %).

Sacrifié le 24 juin (65 jours après la tuberculisation).

Examen des ganglions inguinaux :

30 avril : Examen négatif des deux côtés.

10 mai : *Idem.*

20 mai : Apparaît un ganglion inguinal droit, de la grosseur d'un grain de millet.

9 juin : Le ganglion atteint les dimensions d'un grain de chanvre ; une induration de la grosseur d'un petit pois s'est formée au point d'inoculation.

19 juin : Le ganglion a le volume d'un petit pois ; grosse induration au point d'inoculation ; l'examen a toujours été négatif à gauche.

Sacrifié le 24 juin.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, une poche caséeuse, au point d'inoculation, de 25 mm. × 11, et un ganglion inguinal peu caséeux de 9 mm. × 5 ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion scléreux de 8 mm. × 5 ; à gauche, néant.

Rate : Très hypertrophiée, 30 mm. × 14, fortement granuleuse.

Foie : Aspect normal.

Poumons : Non hypertrophiés ; pas de taches grises apparentes ; ganglion trachéo-bronchique scléreux de 7 mm. × 4.

Dans cette série MC, nous avons observé une évolution ganglionnaire *légèrement* moins rapide et moins prononcée que chez les témoins tuberculeux.

Les chutes de poids ont été parallèles, pour les deux séries.

L'autopsie nous a révélé, chez les cobayes MC₃ et MC₄ des lésions organiques avancées, identiques à celles des animaux témoins.

Si le cobaye MC₂ nous a paru un peu moins atteint que les témoins, nous ne pensons pas que ce soit là un fait suffisant pour nous permettre de conclure à une action favorable de notre vaccin.

En résumé, dans les trois séries d'animaux où nous avons essayé préventivement le vaccin mort huileux, aux doses de dix millions $\times$ 2, cent millions et deux cents millions de germes, nous avons noté un léger retard dans l'hypertrophie ganglionnaire, par rapport aux témoins tuberculeux. Il y a souvent formation d'une poche caséreuse dans le pli de l'aîne.

Dans tous les cas, nous avons observé des chutes de poids élevées.

L'autopsie, enfin, a pu être considérée comme favorable dans la seule série MB (cent millions) où nous avons observé, chez tous les animaux, des lésions beaucoup moins prononcées que chez les cobayes témoins, sacrifiés à la même date.

ESSAI DE VACCINATION CURATIVE PAR INJECTION SOUS-CUTANÉE DE B. C. G.

SÉRIE B. C. G.

Dans nos essais de vaccination curative massive, des séries A (vaccin huileux vivant sous-cutané, trois cent cinquante millions) et B (vaccin aqueux vivant sous-cutané, cinq cents millions) effectués au moment de l'inoculation, nous avons observé que loin d'obtenir un ralentissement de la maladie, nous avons, au contraire, provoqué une accélération du processus tuberculeux.

Nous avons voulu voir si le B. C. G. injecté aux mêmes doses, par voie sous-cutanée, au cobaye tuberculeux, favorisait, dans les mêmes conditions, le développement de la maladie, comme l'avait fait notre vaccin ou, au contraire, le retardait.

En d'autres termes, nous avons essayé de *comparer la toxicité de notre souche de bacilles « stade jeune », avec celle des bacilles biliés de CALMETTE et GUÉRIN.*

Quatre animaux ont été, dans ce but, mis en expérience : cobayes a, b, c, d.

Tuberculisation. — Elle a eu lieu, le 20 avril, parallèlement à la série témoin TE.

Traitement. — Chaque animal a reçu, par voie *sous-cutanée*, à la cuisse gauche, 2 cm³ de B. C. G. contenant 10 mmgr. de bacilles vivants pesés à l'état frais, soit, d'après CALMETTE et GUÉRIN, quatre cents millions de germes microbiens. Cette injection de 2 cm³ a été effectuée le 21 avril, vingt-quatre heures après la tuberculisation.

Voici, exposées, les observations que nous avons pu faire.

COBAYE a

Examen des poids.

Poids initial	430 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	340 gr.
Perte de poids	90 gr. (— 20,9 %).

Sacrifié le 23 juin (64 jours après la tuberculisation).

Examen des ganglions inguinaux :

30 avril : A droite, examen négatif ; à gauche, ganglion inguinal grain de millet.

10 mai : A droite, présence d'un ganglion de la grosseur d'un grain de chanvre ; à gauche, ganglion petit grain de chanvre.

20 mai : A droite, le ganglion primitif atteint le volume d'un *petit pois* ; il est accompagné d'un second ganglion grain de chanvre ; à gauche, grain de millet.

29 mai : A droite, les deux ganglions ont respectivement le volume d'un flageolet et d'un gros grain de chanvre ; à gauche, examen négatif.

9 juin : A droite, état stationnaire des ganglions ; induration au point d'inoculation. A gauche, examen négatif.

19 juin : A droite, grosse induration au point d'inoculation ; une *fistule* est ouverte ; les deux ganglions ont les dimensions d'un flageolet et d'un petit pois ; à gauche, examen négatif.

Sacrifié le 23 juin.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, une masse caséuse de 25 mm. × 8 et deux ganglions inguinaux caséux de 18 mm. × 7 et 10 mm. × 8 ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion scléreux de 15 mm. × 10 ; à gauche, néant.

Rate : Hypertrophiée, 28 mm. × 10, granuleuse sans excès.

Foie : Aspect normal.

Poumons : Non hypertrophiés, pas de taches grises visibles ; ganglion trachéo-bronchique 3 mm. × 2, scléreux.

COBAYE b

Examen des poids.

Poids initial	410 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	260 gr.
Perte de poids	150 gr. (— 36,5 %).

Sacrifié le 23 juin (64 jours après la tuberculisation).

Examen des ganglions inguinaux :

30 avril : A droite, examen négatif ; à gauche, apparaît un ganglion inguinal de la grosseur d'un grain de millet.

10 mai : A droite, nous notons un ganglion inguinal de la grosseur d'un grain de chanvre ; à gauche, grain de millet.

20 mai : A droite, à côté du ganglion primitif grain de chanvre, est apparu un second ganglion de la grosseur d'un grain de millet. A gauche, grain de millet.

29 mai : A droite, les deux ganglions ont respectivement les dimensions d'un gros grain de chanvre, et d'un petit grain de chanvre ; à gauche, examen négatif.

9 juin : A droite, deux ganglions, un *petit pois* et un grain de chanvre ; dans le repli inguinal, on sent, au toucher, une poche aplatie et molle ; à gauche, examen négatif.

19 juin : A droite, les deux ganglions ont le volume de deux petits pois ; la poche inguinale a augmenté de volume et occupe tout le haut de la cuisse droite de l'animal. A gauche, examen négatif.

Sacrifié le 23 juin.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, une poche caséuse, non turgescente, de 30 mm. $\times$ 10, et deux ganglions caséux, 10 mm. $\times$ 7 et 9 mm. $\times$ 6 ; à gauche, nous trouvons un léger filet caséux de 3 mm. $\times$ 1 1/2 mm.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion scléreux de 12 mm. $\times$ 8 ; à gauche, néant.

Rate : Peu hypertrophiée, 24 mm. $\times$ 8, portant cinq petites surélévations granuleuses.

Foie : Aspect normal.

Poumons : Non hypertrophiés ; pas de taches grises apparentes ; ganglion trachéo-bronchique scléreux, petit, 3 mm. $\times$ 2.

COBAYE c

Examen des poids.

Poids initial	135 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	290 gr.
Perte de poids	145 gr. (— 33,3 %).

Sacrifié le 24 juin (65 jours après la tuberculisation).

Examen des ganglions inguinaux :

30 avril : A droite, examen négatif ; à gauche, ganglion petit grain de chanvre.

10 mai : A droite, ganglion inguinal de la grosseur d'un petit grain de chanvre ; à gauche, léger grain de chanvre.

20 mai : Etat stationnaire des ganglions droits et gauches.

29 mai : A droite, nous avons maintenant deux ganglions ayant chacun le volume d'un grain de chanvre ; à gauche, examen négatif.

9 juin : A droite, un *petit pois* et un grain de chanvre ; à gauche, examen négatif.

19 juin : A droite, état stationnaire des ganglions ; à gauche, examen toujours négatif.

Sacrifié le 24 juin.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, deux ganglions caséeux de 7 mm. $\times$ 5 et 5 mm. $\times$ 4 ; à gauche, néant.

Ganglions lombaires : Deux ganglions scléreux accolés : 12 mm. $\times$ 12 et 10 mm. $\times$ 8 ; à gauche, un ganglion scléreux de 8 mm. $\times$ 8.

Rate : Fortement hypertrophiée, 30 mm. $\times$ 18 ; recouverte de granulations nombreuses.

Foie : Non hypertrophié, portant quelques taches caséeuses.

Poumons : Non hypertrophiés ; quelques rares taches grises ; ganglion trachéo-bronchique scléreux, 5 mm. $\times$ 3.

COBAYE d

Examen des poids.

Poids initial	490 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	320 gr.
Perte de poids	170 gr. (— 34,6 %).

Sacrifié le 24 juin (65 jours après la tuberculisation).

Examen des ganglions inguinaux :

30 avril : A droite, examen négatif ; à gauche, apparaît un ganglion de la grosseur d'un grain de millet.

10 mai : A droite, nous avons un ganglion gros comme un grain de chanvre ; à gauche, grain de millet.

20 mai : A droite, le ganglion atteint le volume d'un *petit pois* ; à gauche, grain de millet.

29 mai : A droite, nous avons maintenant trois ganglions : un petit pois et deux grains de chanvre ; à gauche, examen négatif.

9 juin : A droite, chaîne ganglionnaire comprenant quatre ganglions sensibles au toucher : deux petits pois et deux grains de chanvre ; à gauche, examen négatif.

19 juin : A droite, la chaîne ganglionnaire comprend cinq ganglions : deux petits pois et trois grains de chanvre ; à gauche, examen négatif.

Sacrifié le 24 juin.

Résultats de l'autopsie :

Ganglions inguinaux : A droite, cinq ganglions caséux : 13 mm. $\times$ 6, 12 mm. $\times$ 5, 8 mm. $\times$ 5, 7 mm. $\times$ 5 et 6 mm. $\times$ 5. A gauche, néant.

Ganglions lombaires : A droite, un ganglion scléreux de 12 mm. $\times$ 5 ; à gauche, néant.

Rate : Hypertrophiée, 27 mm. $\times$ 13, recouverte de larges surélévations granuleuses.

Foie : Aspect normal.

Poumons : Légèrement hypertrophiés ; rares taches grises ; ganglion trachéo-bronchique scléreux de 8 mm. $\times$ 4.

En résumé, chez les animaux de cette série, nous avons noté l'apparition très rapide d'un ganglion inguinal gauche (côté du vaccin) qui n'a jamais dépassé le volume d'un petit grain de chanvre, et a disparu trente jours environ après l'injection vaccinale.

Le B. C. G. n'a pas déterminé de fistules, comme l'avaient fait nos vaccins huileux et aqueux, sous-cutanés, aux doses de trois cent cinquante et de cinq cents millions de germes vivants.

Quant à l'évolution ganglionnaire droite, elle a été parallèle chez les cobayes traités par le B. C. G. et chez les témoins tuberculeux.

Le B. C. G. n'a pas provoqué d'hypertrophie plus marquée, mais nous n'avons pas non plus constaté de ralentissement.

L'autopsie nous a révélé, également, des lésions identiques chez les deux séries d'animaux, traités et témoins.

Enfin, les chutes de poids ont été plus accentuées chez les cobayes traités curativement par le B. C. G. que chez les témoins.

Le B. C. G. injecté par voie sous-cutanée, nous a paru sans grande action curative sur l'évolution du processus tuberculeux.

Cependant, n'ayant pas accéléré la maladie, nous concluons qu'il possède, en ce cas, une *toxicité moindre* que notre bacille « stade jeune » cultivé sur gélose de Sabouraud, glycinée et glucosée.

CHAPITRE IV

EXPÉRIMENTATION SUR LE LAPIN

Les essais effectués ont été uniquement *préventifs*.

Ils ont porté sur trois séries d'animaux : A, B, C.

L'inoculation d'épreuve a eu lieu, pour les trois séries de lapins traités, ainsi que pour une série de lapins témoins, le 13 février : deux cent cinquante mille bacilles bovins, souche Vallée, ont été injectés par voie intraveineuse à la veine marginale de l'oreille droite.

Malheureusement, la souche Vallée utilisée pour la tuberculisation s'est montrée très peu virulente, ce qui nous a gêné considérablement dans notre expérimentation.

SÉRIE T

LAPINS TÉMOINS TUBERCULEUX

Quatre lapins : T₁, T₂, T₃ et T₄, ont été tuberculisés le 13 février 1937, par voie intraveineuse, avec deux cent cinquante mille bacilles tuberculeux, souche Vallée. Ces animaux n'avaient reçu, et ne reçurent par la suite, aucun traitement.

LAPIN T₁

Il meurt d'infection intestinale trois jours après la tuberculisation

LAPIN T₂

Examen des poids.

Poids initial	3.350 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	2.320 gr.
Perte de poids	1.030 gr. (— 30,7 %).

Mort le 23 juin (130 jours de vie utile).

Résultats de l'autopsie :

L'autopsie effectuée à la mort de l'animal ne nous a révélé aucune lésion apparente.

LAPIN T₃

Examen des poids.

Poids initial	2.950 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	3.020 gr. (96 jours après la tuberculisation).
Poids final	2.600 gr.
Perte de poids	350 gr. (— 11,8 %).

Sacrifié le 28 juin (135 jours de vie utile).

Résultats de l'autopsie :

Reins et Foie : Normaux, sans lésions apparentes ; les reins sont entourés d'une large bande de graisse.

Rate : Très légèrement hypertrophiée ; présentant un petit point jaune à une de ses extrémités.

Poumons : Non hypertrophiés ; légère hépatisation ; absence de taches grises.

LAPIN T₄

Examen des poids.

Poids initial	2.370 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	1.840 gr.
Perte de poids	530 gr. (— 22,3 %).

Sacrifié le 28 juin (135 jours de vie utile).

Résultats de l'autopsie :

Reins et Foie : Aspect normal ; pas de lésions apparentes.

Rate : Très légèrement hypertrophiée, présentant deux petites taches blanches.

Poumons : Non hypertrophiés ; nous avons noté deux lésions caséuses de 1 mm. de large, au lobe supérieur gauche.

A l'autopsie, nous avons noté une ascite peu abondante (10 à 20 cm³).

Comme nous l'avons déjà indiqué, notre bacille bovin, souche Vallée, s'est montré très peu virulent, et les lésions observées chez nos lapins témoins, plus de quatre mois après la tuberculisation, ont été minimales.

SÉRIE A

**Essai de traitement préventif par injection sous-cutanée
de bacilles vivants « stade jeune » en émulsion huileuse.**

Traitement. — Les lapins de cette série ont reçu préventivement trois cent cinquante millions de *bacilles vivants « stade jeune »* en suspension dans l'*huile d'olive-lanoline-glucose*.

L'injection vaccinale a été effectuée le 13 novembre 1936, par voie sous-cutanée à la face interne de la cuisse gauche, sous le volume de un demi centimètre cube.

Quatre animaux ont été mis en expérience : A1, A2, A3, A4.

OBSERVATIONS PRISES PENDANT LA PÉRIODE
DE VACCINATION.

Réactions locales :

Quelques jours après l'injection vaccinale, apparaît chez nos lapins une nodosité sous-cutanée au point d'injection ; cette nodosité atteint au bout de vingt jours environ le volume d'une cerise.

Le 12 janvier, nous notons chez nos quatre animaux une fistule inguinale gauche. Cette fistule restera en activité chez le lapin A₁, jusqu'à sa mort ; chez les trois autres, elle se cicatrisera, mais l'induration persistera toujours.

Nous n'avons jamais noté l'apparition de ganglions inguinaux.

Variations des poids :

DATES	Lapin A ₁	Lapin A ₂	Lapin A ₃	Lapin A ₄
<i>Poids initial</i>	3.350	2.480	2.165	2.230
28 novembre.	3.280	2.270	2.265	2.320
14 décembre..	3.375	2.310	2.140	2.620
5 janvier ...	3.340	2.200	2.240	2.700
20 janvier ...	3.240	2.190	2.280	2.750
12 février	3.280	2.360	2.380	2.880
<i>Perte de poids :</i>		<i>Augmentation de poids :</i>		
70 gr.		215 gr.		
(— 2 %)		(— 4,8 %) (+ 9,9 %) (+ 29,1 %)		

Tuberculisation. — Elle a été effectuée le 13 février, trois mois après l'essai de vaccination ; deux cent cinquante mille bacilles bovins souche Vallée ont été inoculés par voie intraveineuse.

LAPIN A₁

Examen des poids.

Poids initial (1)	3.280 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final ..	2.720 gr.
Perte de poids	3.560 gr. (— 17 %).

Sacrifié le 25 juin (132 jours après la tuberculisation).

Résultats de l'autopsie :

Reins : Adipeux, sans lésions apparentes.

Foie, Rate : Aspect normal.

Poumons : Hépatisés ; pas de lésions grises visibles.

(1) Le poids initial que nous avons pris est le poids au moment de la tuberculisation.

LAPIN A₂

Examen des poids.

Poids initial	2.360 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	2.500 gr. (96 jours après la tuberculisation).
Poids final	1.930 gr.
Perte de poids	430 gr. (— 18,2 %).

Sacrifié le 25 juin (132 jours après la tuberculisation).

Résultats de l'autopsie :

Nous notons sous la peau de la cuisse gauche une poche caséuse aplatie, non turgescente, probablement en voie de résorption.

Reins : Adipeux, sans lésions apparentes.

Foie, Rate : Aspect normal.

Poumons : Hépatisés, sans lésions apparentes.

LAPIN A₃

Examen des poids.

Poids initial	2.380 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	2.640 gr. (96 jours après la tuberculisation).
Poids final	2.220 gr.
Perte de poids	160 gr. (— 6,7 %).

Sacrifié le 25 juin (132 jours après la tuberculisation).

Résultats de l'autopsie :

Comme chez le lapin A₂, nous avons à gauche une poche caséuse sous-cutanée, provenant du vaccin huileux non complètement résorbé.

Reins : Entourés d'une importante couche de graisse ; pas de lésions apparentes.

Foie, Rate : Aspect normal.

Poumons : Hépatisés, sans lésions visibles.

LAPIN A₄

Examen des poids.

Poids initial	2.880 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	2.920 gr. (96 jours après la tuberculisation).
Poids final	2.280 gr.
Perte de poids	600 gr. (— 20,8 %).

Sacrifié le 25 juin (132 jours après la tuberculisation).

Résultats de l'autopsie :

Reins : Adipeux, sans lésions apparentes.

Foie : Aspect normal.

Rate : Non hypertrophiée ; portant un très petit point blanc, à une de ses extrémités.

Poumons : Non hypertrophiés, sans lésions apparentes ; le lobe inférieur gauche est hépatisé.

SÉRIE B

**Essai de traitement préventif par injection sous-cutanée
de bacilles vivants « stade jeune », en émulsion dans le sérum
physiologique.**

Traitement. — Les animaux de la série B ont reçu préventivement cinq cents millions de *bacilles vivants « stade jeune »* en suspension dans le *sérum physiologique*. L'injection a été faite par voie sous-cutanée à la cuisse gauche ; elle a eu lieu le 14 novembre ; le volume d'émulsion injecté était de un demi centimètre cube.

Quatre lapins ont été mis en expérience : B1, B2, B3, B4.

OBSERVATIONS PRISES PENDANT LA PÉRIODE DE VACCINATION

Le lapin B4 meurt d'infection intestinale quatre jours après l'injection vaccinale.

Réactions locales. — Chez les trois animaux restant, apparaît, aux environs du 28 novembre, un empâtement sensible au point d'injection ; cet empâtement diminue ensuite d'une façon continue, et le 10 décembre, il a complètement disparu. Nous n'avons noté ni fistules, ni ganglions inguinaux.

Variations des poids :

DATES	Lapin B ₁	Lapin B ₂	Lapin B ₃
<i>Poids initial</i>	2.680	2.370	2.900
28 novembre	2.560	2.310	2.960
14 décembre	2.520	2.420	3.010
5 janvier	2.600	2.500	3.000
20 janvier	2.680	2.530	2.980
12 février	2.780	2.580	3.160

Augmentation de poids :

100 gr.	210 gr.	260 gr.
(+ 3,7 %)	(+ 8,8 %)	(+ 8,9 %)

Tuberculisation. — Elle a été effectuée le 13 février; deux cent cinquante mille bacilles bovins souche Vallée sont inoculés par voie intraveineuse.

LAPIN B₁

Examen des poids.

Poids initial	2.780 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	2.020 gr.
Perte de poids	760 gr. (— 27,3 %).

Sacrifié le 25 juin (132 jours après la tuberculisation).

Résultats de l'autopsie :

Reins : Normaux.

Foie : Non hypertrophié; nous notons quelques petites taches blanches.

Rate : Non hypertrophiée, portant trois fines lésions caséuses.

Poumons : Non hypertrophiés; une seule lésion caséuse de 1 mm. de diamètre, située au lobe inférieur du poumon droit.

LAPIN B₂

Examen des poids.

Poids initial	2.580 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	1.990 gr.
Perte de poids	590 gr. (— 22,8 %).

Mort le 24 juin (131 jours après la tuberculisation).

Résultats de l'autopsie :

Reins : Aspect normal.

Foie : Non hypertrophié ; trabécules colorés en jaune.

Poumons, Rate : Aspect normal.

LAPIN B₃

Examen des poids.

Poids initial	3.160 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	2.430 gr.
Perte de poids	730 gr. (— 23,1 %).

Sacrifié le 24 juin (131 jours après la tuberculisation).

Résultats de l'autopsie :

Reins, Foie : Aspect normal.

Rate : Non hypertrophiée, sans lésions apparentes.

Poumons : Non hypertrophiés, légèrement hépatisés ; pas de lésions visibles.

SÉRIE C

Essai de traitement préventif par injections intradermiques de bacilles vivants, « stade jeune », en émulsion dans le sérum physiologique.

Traitement. — Les animaux de cette série ont reçu chacun deux injections *intradermiques* effectuées, la première sur le flanc droit, la seconde sur le flanc gauche ; elles ont eu lieu le 14 novembre et le 18 décembre.

Trois lapins ont été mis en expérience : C₁, C₂ et C₃.

Ces trois lapins ont reçu respectivement :

C₁ : 200 millions + 25 millions.

C₂ : 200 millions + 50 millions.

C₃ : 200 millions + 100 millions de *bacilles vivants*

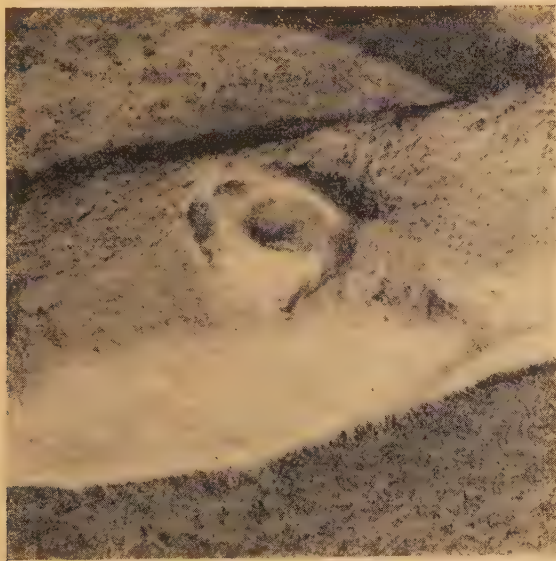
« *stade jeune* » en suspension dans le sérum *physiologique*.

OBSERVATIONS PRISES PENDANT LA PÉRIODE DE VACCINATION

Réactions locales. — Après chaque injection, nous avons noté l'apparition d'une induration au point d'injection ; cette induration, de la grosseur d'un petit pois environ, a disparu par la suite, sans laisser de traces.

Pour pratiquer les injections intradermiques, nous avons tondu, sur le flanc de nos animaux, une surface de six à sept centimètres de diamètre. Nous avons constaté à la suite de nos injections vaccinales, une *poussée abondante des poils immédiatement autour du point d'injection*, alors que cette repousse était beaucoup plus lente sur les parties éloignées, ainsi qu'on peut le constater sur la photographie ci-contre, prise sur le lapin C2.

A aucun moment, nous n'avons noté de réactions ganglionnaires.



Le lapin C3 a été atteint le 23 novembre d'une infection du conduit auditif externe de l'oreille gauche ; cette infection a

ensuite gagné l'oreille droite. Nous avons effectué des lavages à l'eau oxygénée boratée ; l'inflammation a peu à peu disparu.

Cependant, une induration a persisté aux deux oreilles de l'animal, pendant toute sa durée de vie, sans d'ailleurs sembler avoir une influence quelconque sur son état général.

Variations des poids :

DATES	Lapin C ₁	Lapin C ₂	Lapin C ₃
<i>Poids initial</i>	2.320	2.555	3.230
28 novembre	2.270	2.675	3.300
14 décembre	2.380	2.820	3.390
5 janvier	2.300	2.890	3.300
20 janvier	2.180	2.930	3.200
12 février	2.350	3.130	3.310

Augmentation de poids :

30 gr.	575 gr.	80 gr.
(+ 1,2 %)	(+ 22,5 %)	(+ 2,4 %)

Tuberculisation. — Elle a eu lieu le 13 février, comme pour tous nos lapins ; deux cent cinquante mille bacilles bovins, souche Vallée, ont été inoculés par voie intraveineuse.

LAPIN C₁

Examen des poids.

Poids initial	2.350 gr.
Poids minimum.....	poids final.
Poids maximum	2.420 gr. (96 jours après la tuberculisation).
Poids final	1.950 gr.
Perte de poids	400 gr. (— 17 %).

Sacrifié le 29 juin (136 jours après la tuberculisation).

Résultats de l'autopsie :

Reins, Foie, Rate : Aspect normal.

Poumons : Légèrement hépatisés ; sans lésions apparentes.

LAPIN C₂

Examen des poids.

Poids initial	3.130 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	2.320 gr.
Perte de poids	810 gr. (— 25,8 %).

Sacrifié le 29 juin (136 jours après la tuberculisation).

Résultats de l'autopsie :

Reins, Foie, Rate : Aspect normal.

Poumons : Légèrement hépatisés ; sans lésions apparentes.
Les reins sont entourés par une légère bande de graisse.

LAPIN C₃

Examen des poids.

Poids initial	3.310 gr.
Poids minimum	poids final.
Poids maximum	poids initial.
Poids final	2.700 gr.
Perte de poids	610 gr. (— 18,4 %).

Sacrifié le 29 juin (136 jours après la tuberculisation).

Résultats de l'autopsie :

Tous les organes sont normaux, à l'exception des poumons qui ont un aspect légèrement hépatisé, mais sans lésions apparentes.
Légère dégénérescence graisseuse autour des reins.

RÉSULTATS SÉROLOGIQUES

I. — Recherche des Agglutinines.

Les résultats indiqués sont les résultats de la vingt-quatrième heure.

SÉRIE T

LAPINS TÉMOINS TUBERCULEUX

LAPIN T₂

Avant la tuberculisation, agglutination totale au 1/5

20 jours après,	—	—	— 1/10
55 jours après,	—	—	— 1/10
96 jours après,	—	—	— 1/5
130 jours après,	—	—	— 1/5

LAPIN T₃

Avant la tuberculisation, agglutination totale au 1/5

20 jours après,	—	—	— 1/10
55 jours après,	—	—	— 1/10
96 jours après,	—	—	— 1/5
130 jours après,	—	—	— 1/5

LAPIN T₄

Avant la tuberculisation, agglutination totale au	1/5
20 jours après,	— — — 1/10
55 jours après,	— — — 1/10
96 jours après,	— — — 1/10
130 jours après,	— — — 1/5

RÉSULTATS OBTENUS CHEZ LES ANIMAUX TRAITÉS

SÉRIE A

VACCIN PRÉVENTIF HUILEUX VIVANT SOUS-CUTANÉ
(350 millions de germes en une seule injection)

LAPIN A₁

Avant le traitement, agglutination totale au	1/5
30 jours après,	— — — 1/250
67 jours après,	— — — 1/120
90 jours après,	— — — 1/80

Tuberculisation.

55 jours après,	— — — 1/100
96 jours après,	— — — 1/30
130 jours après,	— — — 1/20

LAPIN A₂

Avant le traitement, agglutination totale au	1/5
30 jours après,	— — — 1/300
67 jours après,	— — — 1/150
90 jours après,	— — — 1/120

Tuberculisation.

55 jours après,	— — — 1/150
96 jours après,	— — — 1/20
130 jours après,	— — — 1/10

LAPIN A₃

Avant le traitement, agglutination totale au	1/5
30 jours après,	— — — 1/250
67 jours après,	— — — 1/120
90 jours après,	— — — 1/50

Tuberculisation.

55 jours après,	— — — 1/50
96 jours après,	— — — 1/30
130 jours après,	— — — 1/10

LAPIN A₄

Avant le traitement, agglutination totale au	1/5
30 jours après,	— — — 1/250
67 jours après,	— — — 1/120
90 jours après,	— — — 1/80

Tuberculisation.

55 jours après,	— — — 1/80
96 jours après,	— — — 1/20
130 jours après,	— — — 1/10

SÉRIE B

VACCIN PRÉVENTIF AQUEUX VIVANT SOUS-CUTANÉ
(500 millions de germes en une seule injection)

LAPIN B₁

Avant le traitement, agglutination totale au	1/5
30 jours après,	— — — 1/350
67 jours après,	— — — 1/50
90 jours après,	— — — 1/30

Tuberculisation.

55 jours après,	— — — 1/30
96 jours après,	— — — 1/20
130 jours après,	— — — 1/10

LAPIN B₂

Avant le traitement, agglutination totale au 1/5			
30 jours après,	—	—	— 1/350
67 jours après,	—	—	— 1/80
90 jours après,	—	—	— 1/50

Tuberculisatlon.

55 jours après,	—	—	— 1/30
96 jours après,	—	—	— 1/20
130 jours après,	—	—	— 1/5

LAPIN B₃

Avant le traitement, agglutination totale au 1/5			
30 jours après,	—	—	— 1/350
67 jours après,	—	—	— 1/80
90 jours après,	—	—	— 1/50

Tuberculisatlon.

55 jours après,	—	—	— 1/50
96 jours après,	—	—	— 1/30
130 jours après,	—	—	— 1/10

SÉRIE C

VACCIN PRÉVENTIF AQUEUX VIVANT INTRADERMIQUE
(deux injections) (1)

LAPIN C₁

(200 millilons + 25 millions de germes)

Avant la première injection, agglutination totale au 1/5			
30 jours après,	—	—	— 1/120
67 jours après,	—	—	— 1/80
90 jours après,	—	—	— 1/80

(1) La seconde injection vaccinale effectuée chez les lapins de la série C, a eu lieu 34 jours après la première injection.

Tuberculisation.

55 jours après,	—	—	— 1/50
96 jours après,	—	—	— 1/50
130 jours après,	—	—	— 1/10

LAPIN C₂

(200 millions + 50 millions de germes)

Avant la première injection, agglutination totale au 1/5

30 jours après,	—	—	— 1/150
67 jours après,	—	—	— 1/80
90 jours après,	—	—	— 1/80

Tuberculisation.

55 jours après,	—	—	— 1/80
96 jours après,	—	—	— 1/50
130 jours après,	—	—	— 1/10

LAPIN C₃

(200 millions + 100 millions de germes)

Avant la première injection, agglutination totale au 1/5

30 jours après,	—	—	— 1/150
67 jours après,	—	—	— 1/120
90 jours après,	—	—	— 1/80

Tuberculisation.

55 jours après,	—	—	— 1/80
96 jours après,	—	—	— 1/30
130 jours après,	—	—	— 1/10

II. — Pouvoir bactéricide du sérum sanguin.

Rappelons brièvement la technique que nous avons utilisée pour la recherche du pouvoir bactéricide du sérum sanguin de nos lapins.

Trois tubes à hémolyse étaient nécessaires par sérum à examiner.

L'un (tube témoin), recevait un centimètre cube d'eau peptonée glycinée stérile ; le second $3/4$ de centimètre cube ; le troisième $7/8$ de centimètre cube. Ces deux derniers tubes étaient complétés à un centimètre cube par addition du sérum à examiner, recueilli aseptiquement.

Les trois tubes ainsi préparés (tube témoin, dilutions du sérum au quart et au huitième) étaient ensemencés avec une goutte d'émulsion microbienne contenant vingt millions de germes (pipette donnant vingt gouttes au cm^3). Notre émulsion microbienne devait donc contenir quatre cents millions de bacilles par centimètre cube.

Les tubes à hémolyse étaient ensuite portés à l'étuve à 37° et agités chaque jour.

L'opalescence occasionnée par le développement microbien était notée à son apparition et suivie dans son accroissement aussi bien dans le tube témoin que dans les tubes renfermant le sérum.

Voici les signes conventionnels que nous avons utilisés pour la notation des résultats :

+	+	+	+	+	culture très développée.
+	+	+	+	—	} culture moyennement développée.
+	+	+	—	—	
+	+	—	—	—	culture peu développée.
+	—	—	—	—	culture à peine développée.
—	—	—	—	—	culture nulle.

Pour chaque essai, le contrôle de la culture était effectué le sixième jour par coloration de deux frottis, l'un par le Ziehl-Neelsen, l'autre par la technique de GRAM.

Nous n'avons pu rechercher le pouvoir bactéricide que sur un nombre limité de lapins, car nous nous sommes heurtés, chez certains, à de grandes difficultés pour le prélèvement du sang, malgré les précautions habituelles : compression de la veine, emploi d'une veinule, vaso-dilatation à l'aide d'un tampon de coton imprégné d'alcool ou de xylol.

Quatre lapins (T3, A3, B2 et C2) ont pu nous donner du sang en quantité suffisante pour permettre cette recherche d'une façon suivie.

Les résultats obtenus ont été négatifs : en utilisant notre technique nous n'avons pas pu mettre en évidence de pouvoir bactéricide dans le sérum de nos animaux.

Voici rapportés, à titre d'exemple, dans le tableau suivant, les résultats de nos expériences successives chez le lapin A3.

LAPIN A 3

DATES	Dilution du sérum	1/4	1/8	Tube témoin
Jours après le traitement.	Lecture après 48 h.	+ + — — —	+ + — — —	+ + — — —
	— — 4 jours	+ + — — —	+ + — — —	+ + — — —
	— — 6 jours	+ + + — —	+ + + — —	+ + + — —
Jours après le traitement.	Lecture après 48 h.	+ + — — —	+ + — — —	+ + — — —
	— — 4 jours	+ + + — —	+ + + — —	+ + — — —
	— — 6 jours	+ + + + —	+ + + + —	+ + + — —
Jours après le traitement.	Lecture après 48 h.	+ + — — —	+ + — — —	+ + — — —
	— — 4 jours	+ + — — —	+ + — — —	+ + — — —
	— — 6 jours	+ + + — —	+ + + — —	+ + + — —

BERCULISATION

Jours après la tuberculisation	Lecture après 48 h.	+ — — — —	+ — — — —	+ — — — —
	— — 4 jours	+ + — — —	+ + — — —	+ + — — —
	— — 6 jours	+ + + — —	+ + + — —	+ + + — —
6 jours après la tuberculisation.	Lecture après 48 h.	+ + — — —	+ + — — —	+ + — — —
	— — 4 jours	+ + + — —	+ + + — —	+ + + — —
	— — 6 jours	+ + + — —	+ + + — —	+ + + — —

Avant de sacrifier nos animaux, nous avons tenu à effectuer un dernier essai en nous plaçant, cette fois, dans les mêmes conditions d'expérience que celles indiquées par COURMONT : tube à essai ordinaire, 5 cm³ de milieu par tube, ensemencés avec vingt millions de germes.

Nous avons, à cet effet, prélevé le sang chez nos lapins par ponction directe au cœur, à l'aide d'une veinule ; grâce à la quantité de sang obtenue, nous avons pu faire des dilutions de sérum au quart et au huitième ; les lapins ponctionnés ont été les quatre de la série A.

Voici l'exposé des résultats obtenus (25 juin, 132 jours après la tuberculisation).

	Dilution du sérum	1/4	1/8	Tube témoin
LAPIN A1	Lecture après 48 h.	+ + — — —	+ + — — —	+ + — — —
	— — 4 jours	+ + — — —	+ + — — —	+ + — — —
	— — 6 jours	+ + + — —	+ + + — —	+ + + + —
LAPIN A2	Lecture après 48 h.	+ + — — —	+ + — — —	+ + — — —
	— — 4 jours	+ + — — —	+ + — — —	+ + — — —
	— — 6 jours	+ + + — —	+ + + — —	+ + + + —
LAPIN A3	Lecture après 48 h.	+ + — — —	+ + — — —	+ + — — —
	— — 4 jours	+ + — — —	+ + — — —	+ + — — —
	— — 6 jours	+ + — — —	+ + — — —	+ + — — —
LAPIN A4	Lecture après 48 h.	+ + — — —	+ + — — —	+ + — — —
	— — 4 h.	+ + — — —	+ + — — —	+ + — — —
	— — 6 h.	+ + — — —	+ + — — —	+ + — — —

En fait, le sérum de nos animaux vaccinés n'a jamais présenté de pouvoir bactéricide. Le léger retard de culture observé dans notre dernier essai (sérum recueilli après ponction directe au cœur) est trop faible pour nous permettre de conclure d'une façon positive.

III. — Sédimentation globulaire.

Nous avons recherché, à l'aide de la méthode des docteurs LIÈGE et GRODNITZKY, quelle est la vitesse de sédimentation globulaire normale chez le lapin. Nous avons opéré sur quatre animaux sains.

Les indices obtenus ont varié de 1,5 à 2,5 %.

Lors de l'infection tuberculeuse, la vitesse de sédimentation est augmentée et l'indice varie dans le même sens.

Il tend, au contraire, à diminuer lorsque la maladie évolue favorablement. (Se reporter aux expériences de DWELSHAUVERS, 1936, effectuées sur des lapins et citées dans notre Historique.)

Chez les lapins, traités et témoins, nous avons recherché quelles pouvaient être les variations de l'indice de la vitesse de sédimentation globulaire.

Nous avons effectué six examens.

Le premier le 27 janvier (75 jours après le traitement préventif).

Le deuxième le 12 février, la veille de la tuberculisation, portant à la fois sur les animaux traités et sur les lapins destinés à servir de témoins tuberculeux.

Le troisième, le 5 mars ; le quatrième, le 9 avril, puis le 15 mai et le 25 juin.

Afin de simplifier l'exposé de notre expérimentation, nous avons condensé les résultats obtenus dans un seul tableau.

De ces différentes données, il résulte que les indices de sédimentation ont varié dans les limites de ceux des animaux sains.

SÉDIMENTATION GLOBULAIRE

DATES	A1	A2	A3	A4	B1	B2	B3	C1	C2	C3	T2	T3	T4
27 janvier 75 jours après le traitement	1,7 %	1,7 %	1,8 %	2,5 %	2,3 %	2,1 %	1,7 %	2,1 %	2,4 %	1,5 %			
12 février 90 jours après le traitement	1,6 %	1,9 %	1,9 %	2,2 %	2,1 %	1,7 %	1,9 %	2,5 %	1,8 %	1,4 %	1,7 %	2,5 %	1,7 %

Tuberculisation (13 février).

5 mars 20 jours après la tuberculisation	2,1 %	1,8 %	2,3 %	1,9 %	2 %	1,9 %	2,1 %	2,3 %	1,7 %	1,9 %	1,5 %	1,8 %	1,7 %
9 avril 55 jours après la tuberculisation	1,8 %	1,5 %	1,5 %	1,6 %	2,5 %	1,6 %	1,7 %	1,5 %	3 %	2,5 %	1,5 %	1,5 %	2,3 %
15 mai 91 jours après la tuberculisation	1,5 %	1,9 %	2,1 %	2 %	2,3 %	1,5 %	1,7 %	2,3 %	1,9 %	2,2 %	2 %	2,3 %	2,3 %
25 juin 132 jours après la tuberculisation	1,7 %	2,2 %	2,1 %	1,9 %	2,1 %	2,1 %	1,9 %	2 %	1,9 %	2,4 %	1,8 %	2,2 %	2,4 %

IV. — Rapport Lymphocytes / Monocytes.

Les auteurs qui ont étudié le rapport Lymphocytes en tuberculose (voir notre Historique) ont exprimé l'opinion que ce rapport, lorsqu'il diminue, indique une aggravation du processus tuberculeux ; une augmentation, au contraire, est considérée comme une marque de résistance de l'organisme.

C'est ainsi que T. DE SANCTIS MONALDI (1930), chez des cobayes inoculés à l'ultravirus tuberculeux, observe deux types de formule leucocytaire.

Les animaux présentant un rapport élevé (6,15 à 8,10) résistent à l'infection alors que ceux chez qui le rapport diminue (2,6, 2,4) meurent rapidement.

Des observations analogues ont été faites en 1936 par F. VAN DEINSE et E. LOUKIDIS, qui expérimentaient sur des lapins.

Dans nos expériences, nous avons effectué le rapport Lymphocytes/Monocytes pour chaque animal vacciné avant le traitement, pendant la période de vaccination et après l'inoculation d'épreuve.

Pour les lapins témoins, nous avons pris le rapport normal avant la tuberculisatation et nous avons suivi ses variations pendant la durée de vie utile.

Nous avons rapporté les résultats obtenus dans le tableau ci-contre.

RAPPORT LYMPHOCYTES/MONOCYTES

DATES	A1	A2	A3	A4	B1	B2	B3	C1	C2	C3	T2	T3	T4
Rapport avant le traitement (10 novembre)	7,5	7,3	6,8	7,5	6,8	6	7	7,5	8,5	7,1			
Rapport 33 jours après le traitement (16 décembre)	2,8	5,4	1,8	3,4	4	6	6,8	6	9,8	6,3	Rapport initial.		
Rapport 89 jours après le traitement (10 février)	6,8	7,6	7	7,6	5,1	7,7	6,7	7,2	9	4,8	3	4,3	6

Tuberculisation (13 février).

Rapport 54 jours après la tuberculisation (8 avril)	4	3,8	2,8	2,6	4,3	3	2	2,5	1,2	3	4,9	5,5	2,2
Rapport 91 jours après la tuberculisation (15 mai).	5,8	7,3	8,5	6,4	5	5,1	4,3	4,9	3,2	4	4,3	4,2	2
Rapport 132 jours après la tuberculisation	6,3	5,2	10	5,5	7,5	8,5	8,3	5	9,8	5	6,8	7	7

Chez les lapins traités par le vaccin huileux, le rapport Lymphocytes s'est abaissé davantage que chez ceux traités par Monocytes

le vaccin aqueux, que la voie d'introduction de ce dernier soit sous-cutanée ou intradermique.

Le rapport s'est relevé ensuite pour redevenir normal 89 jours après la vaccination.

Après l'inoculation d'épreuve, les animaux vaccinés par voie intradermique ont présenté un abaissement du rapport Lymphocytes/Monocytes, plus important que chez les autres lapins vaccinés. Les chiffres se sont relevés, après la tuberculisation, comme dans le cas de la vaccination par les bacilles vivants. Il est à remarquer que les chiffres inférieurs à la normale, des lapins témoins avant leur tuberculisation, permettent mal de suivre chez eux l'évolution après l'inoculation d'épreuve.

La chute du rapport Lymphocytes/Monocytes paraît traduire l'intoxication de l'animal, et non l'état de ses lésions.

COURBES.

I. — POIDS et AGGLUTININES.

SÉRIE T

LAPINS TÉMOINS TUBERCULEUX

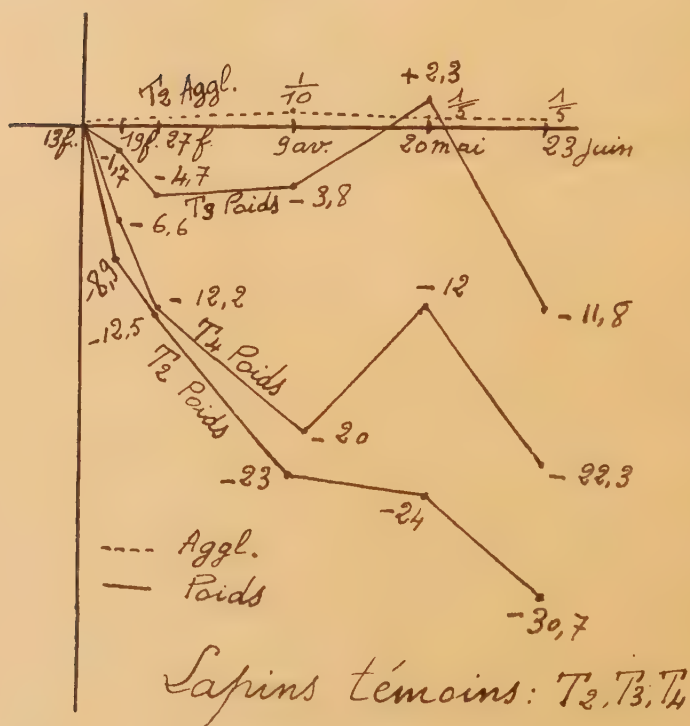


FIG. I

SÉRIE A

VACCIN PRÉVENTIF HUILEUX VIVANT SOUS-CUTANÉ

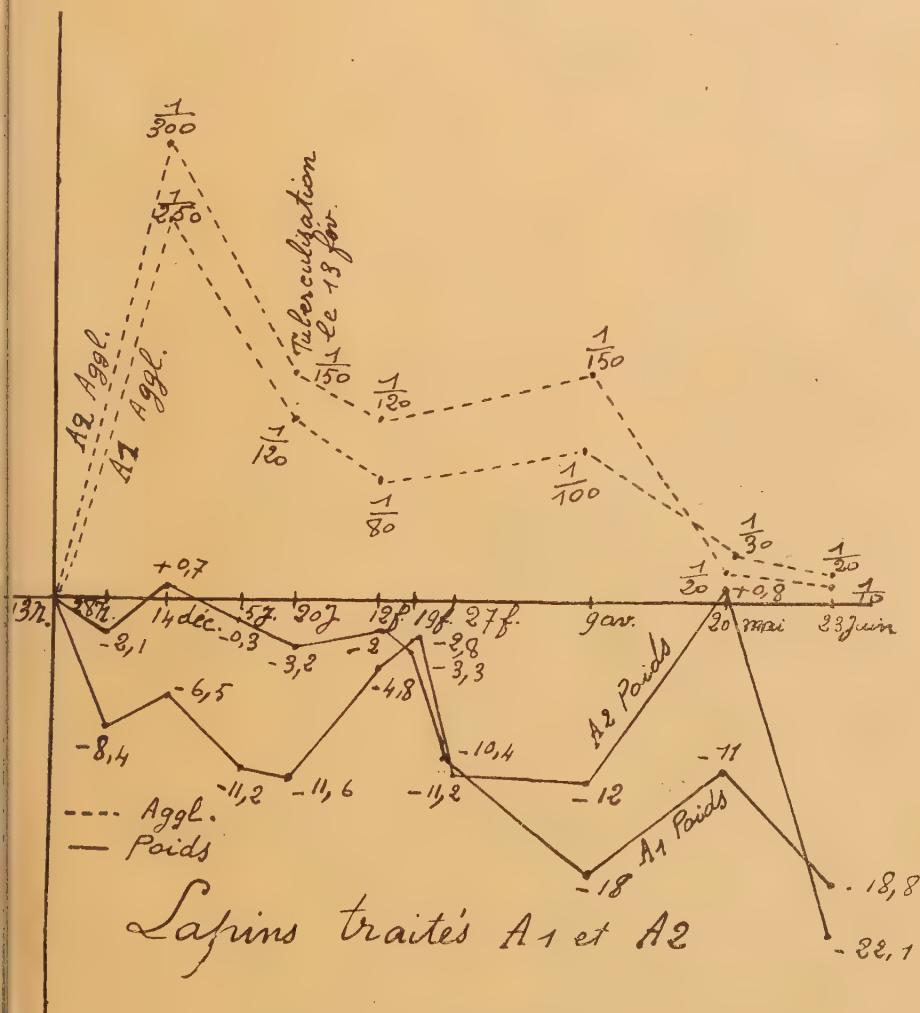
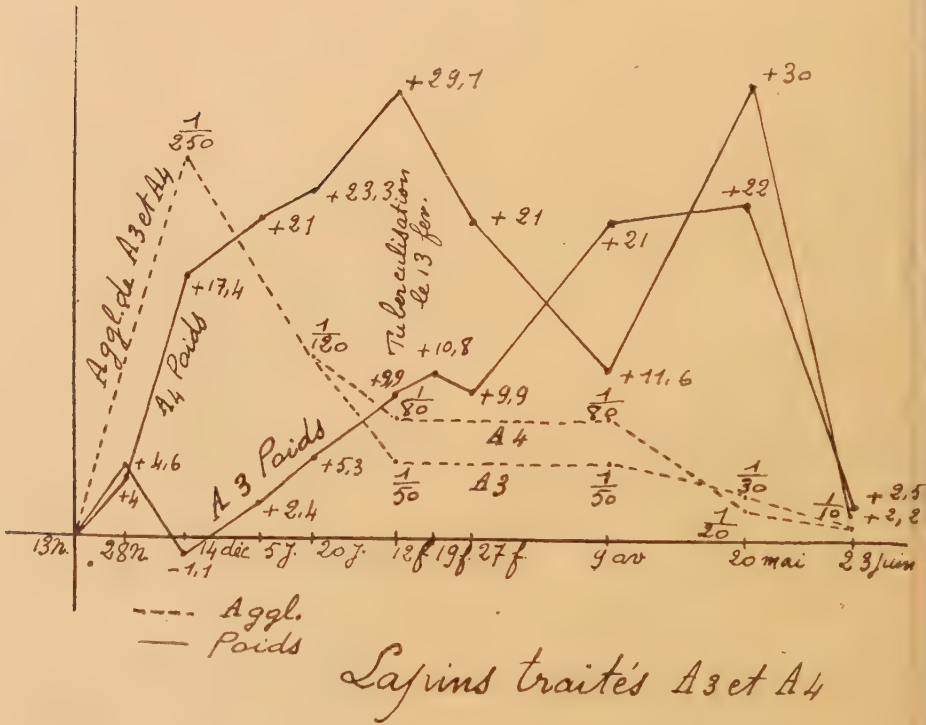


FIG. II

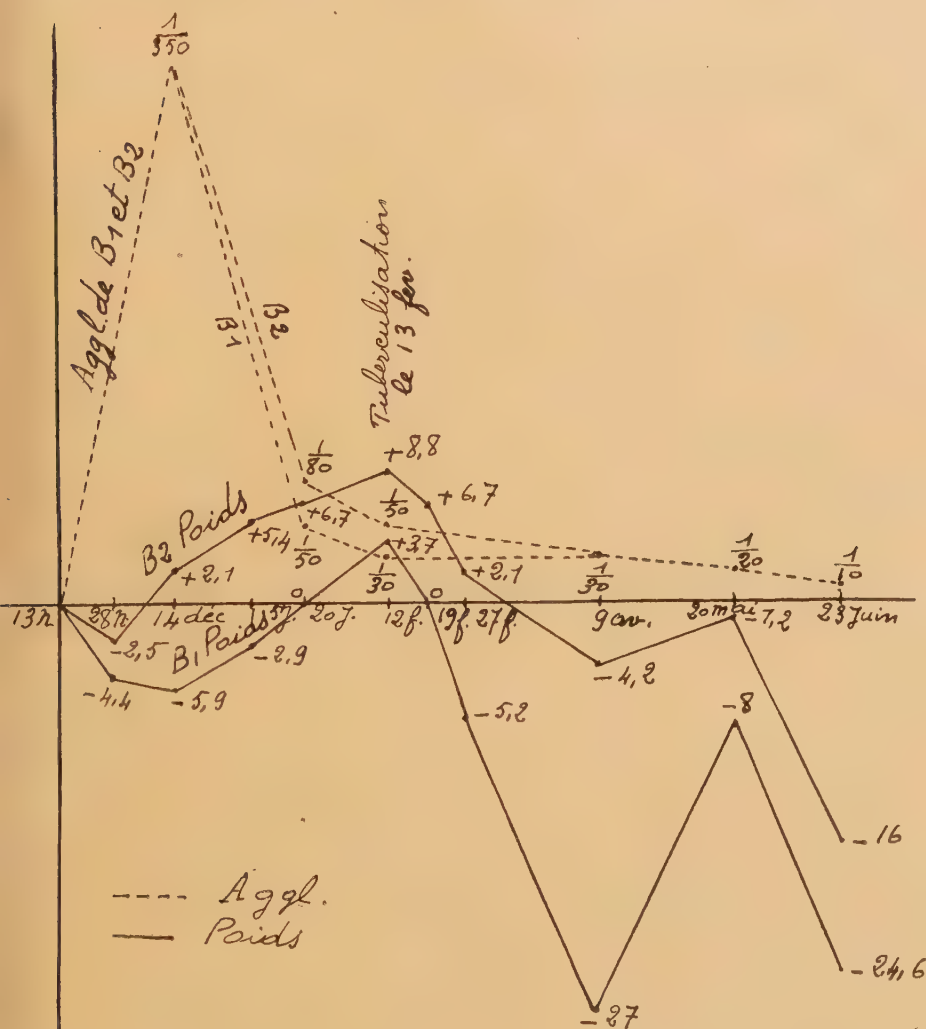
SÉRIE A (suite)

VACCIN PRÉVENTIF HUILEUX VIVANT SOUS-CUTANÉ



SÉRIE B

VACCIN PRÉVENTIF AQUEUX VIVANT SOUS-CUTANÉ



Lapins traités B1 et B2

FIG. IV

SÉRIE C

VACCIN PRÉVENTIF AQUEUX VIVANT INTRADERMIQUE

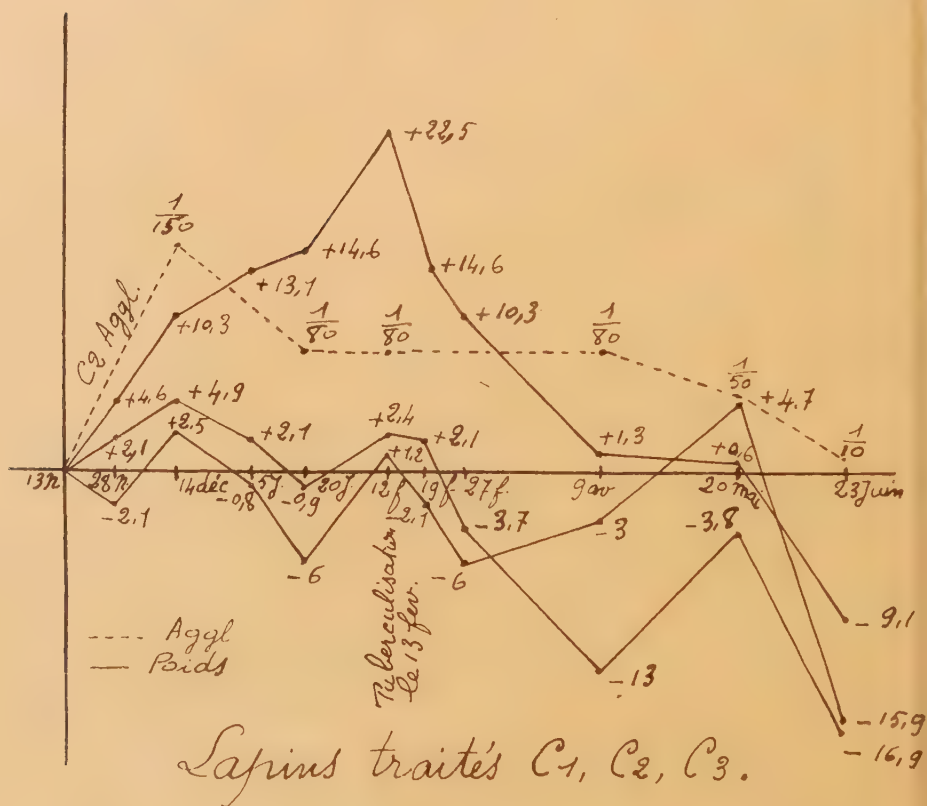


FIG. V

II. RAPPORT LYMPHOCYTES/MONOCYTES avec COURBES séparées des LYMPHOCYTES, MONOCYTES et POLYNUCLÉAIRES.

SÉRIE T

LAPINS TÉMOINS TUBERCULEUX

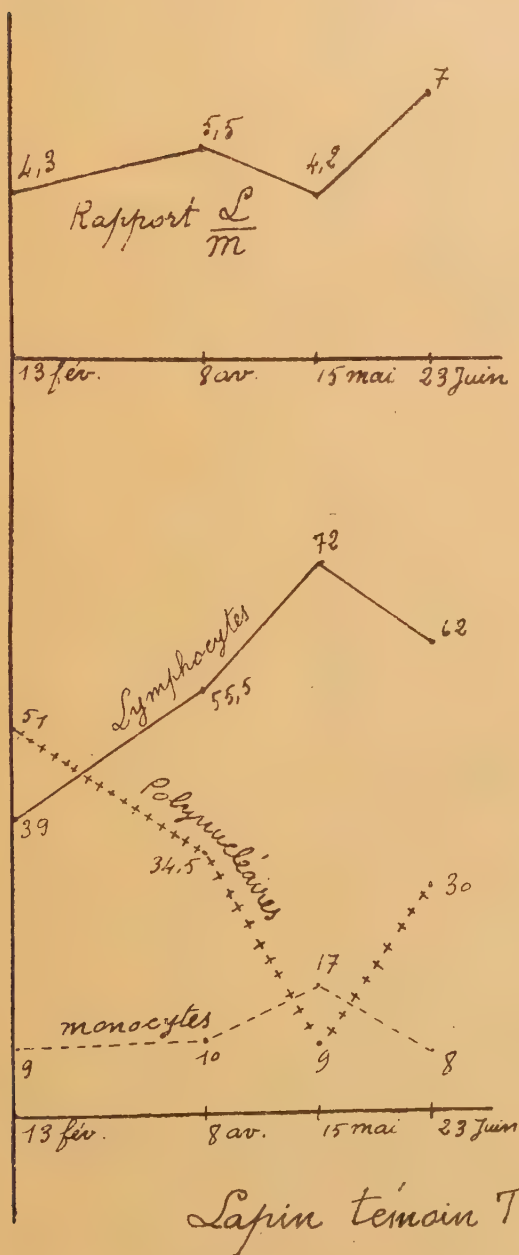


FIG. VI

VACCIN PRÉVENTIF HUILEUX VIVANT SOUS-CUTANÉ

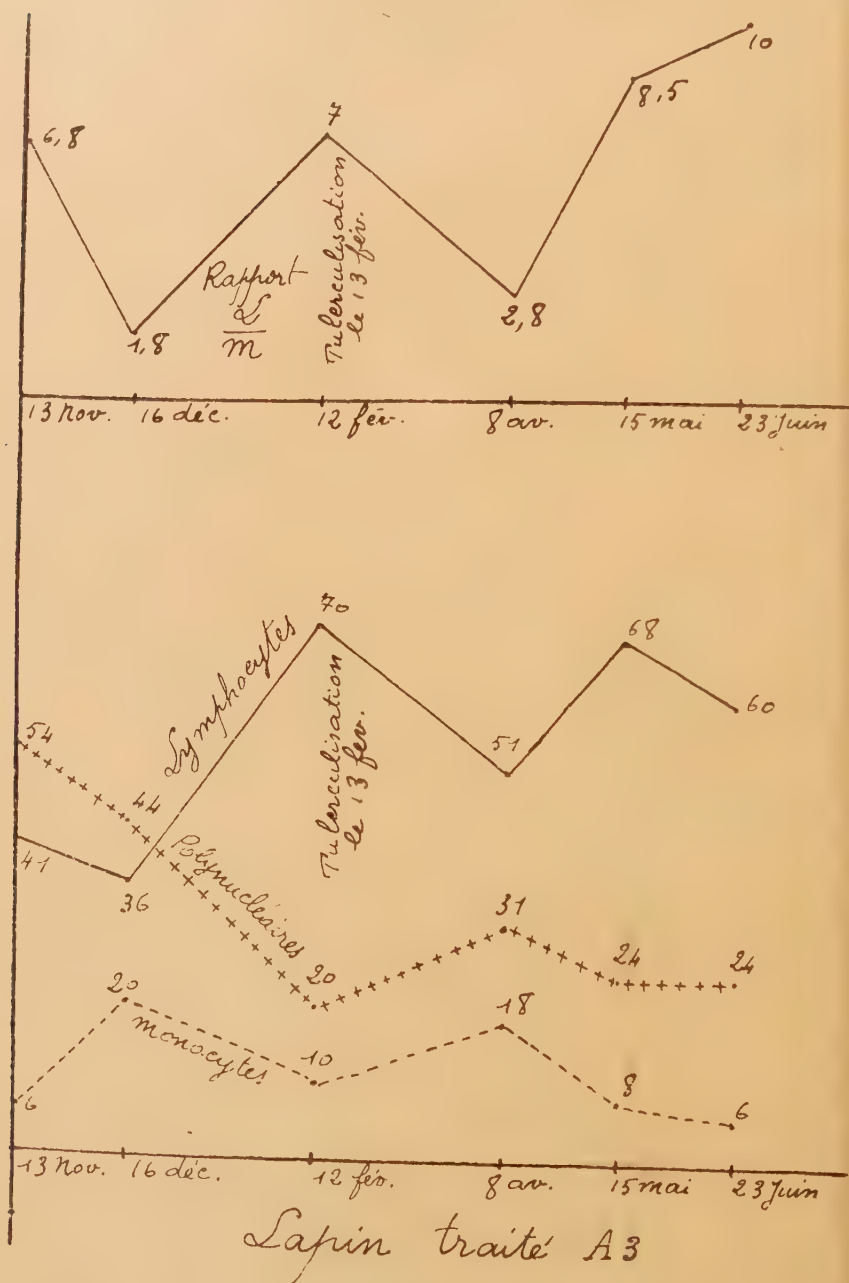


FIG. VII

VACCIN PRÉVENTIF AQUEUX VIVANT SOUS-CUTANÉ

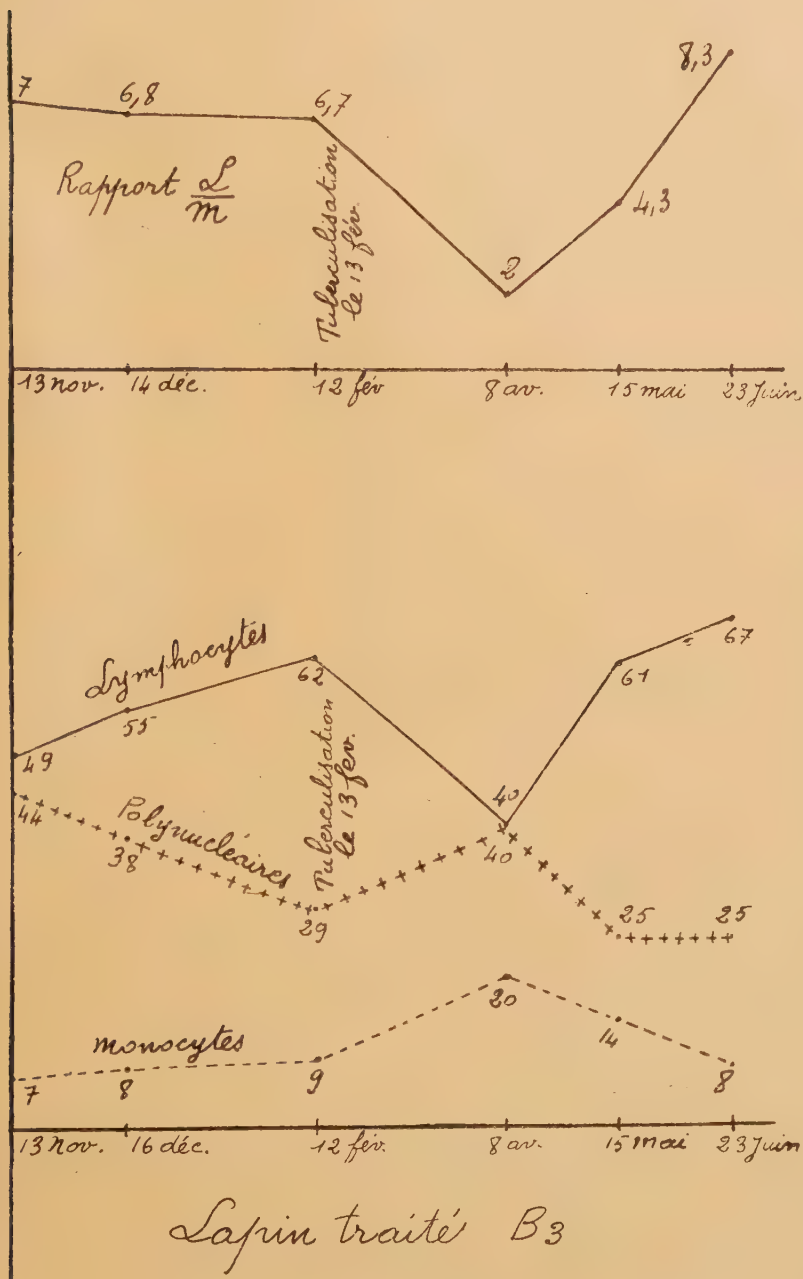


FIG. VIII

VACCIN PRÉVENTIF AQUEUX VIVANT INTRADERMIQUE

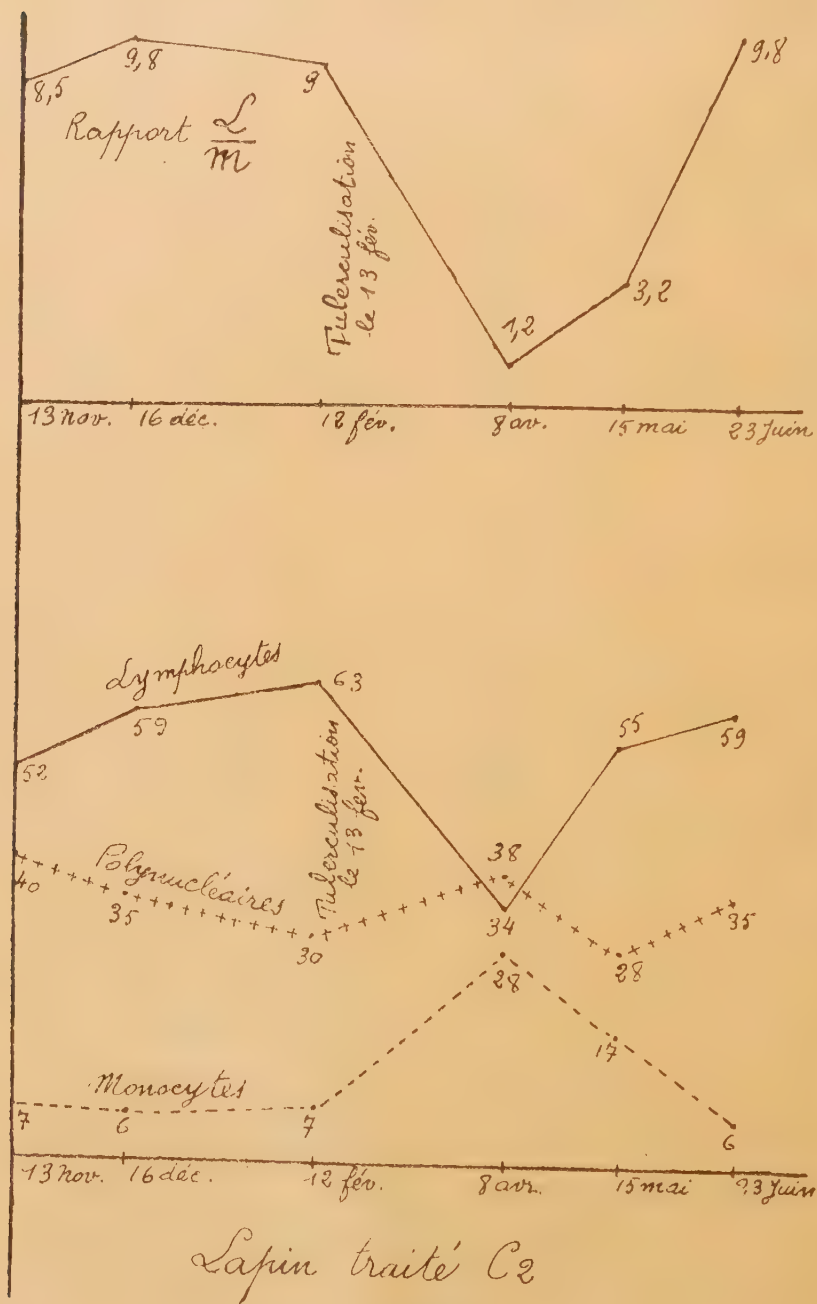


FIG. IX

De l'examen des courbes, il ressort que, de façon générale, chez les animaux vaccinés, la courbe de variation de poids est *parallèle* à la courbe d'agglutination avec, parfois, cependant un léger retard du poids sur l'agglutination.

Il ne paraît pas y avoir de rapport entre le taux d'agglutinines et l'indice Lymphocytes puisque ce dernier varie avec un Monocytes

taux d'agglutinines du sérum approximativement semblable.

Si nous résumons les données se rapportant à l'expérimentation sur les lapins, nous constatons :

1^o Après la vaccination, il s'est produit une faible chute des poids. Au moment de la tuberculisation, la chute des poids était largement compensée, puisque, sur dix animaux en expérience, sept étaient en augmentation de poids, tandis que les trois autres présentaient des pertes n'atteignant pas 5 %.

La tuberculisation a été suivie d'une chute marquée des poids aussi bien chez les lapins traités que chez les lapins témoins ; puis, ultérieurement, il y eut relèvement des poids. A la période terminale, les chutes de poids ont été importantes chez tous nos animaux. On peut penser que ces chutes de poids finales ont été grandement favorisées par les fortes chaleurs de la saison, surtout si l'on s'en réfère aux lésions tuberculeuses minimales observées à l'autopsie.

2^o L'injection de bacilles homogènes vivants « stade jeune » en émulsion huileuse ou aqueuse, par voie sous-cutanée ou intradermique, a provoqué une *abondante formation d'anticorps*, proportionnels au nombre de bacilles injectés ; ces anticorps ont, par la suite, diminué très rapidement jusqu'à l'inoculation d'épreuve. Cinquante-cinq jours après la tuberculisation, nous avons noté chez les animaux traités préventivement, un état stationnaire, parfois même une augmentation des taux d'agglutinines, alors que les témoins tuberculeux nous donnaient seulement une réaction positive au dixième.

3^o Nous n'avons jamais observé de pouvoir bactéricide dans le sérum des animaux vaccinés. Le léger retard noté quelques jours avant la mort chez les lapins de la série A nous paraît insuffisant pour conclure d'une façon positive.

4^o La sédimentation globulaire nous a toujours, pendant la période de vaccination et après la tuberculisation, montré des

vitesse normales; mais la vitesse était également normale ou voisine de la normale chez les témoins tuberculeux.

5° Le rapport Lymphocytes s'est abaissé, d'une façon générale

Monocytes

chez les animaux traités après l'injection du vaccin, puis il s'est relevé par la suite, pour atteindre, au moment de la tuberculisation, une valeur sensiblement égale à la valeur initiale. L'inoculation d'épreuve a provoqué une nouvelle chute du rapport Lymphocytes et cette chute n'a pas, en général, été moins

Monocytes

grande, si ce n'est chez les animaux vaccinés par voie intradermique.

Vu l'absence, pour ainsi dire, de lésions ulcéro-caséuses chez les lapins témoins et vaccinés, nous sommes amenés à conclure que la chute du rapport Lymphocytes indique un *état d'intoxi-*

Monocytes

cation de l'organisme, plutôt que la présence de lésions avancées dans cet organisme.



CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Nous avons précédemment indiqué, à la fin de nos divers chapitres, les conclusions relatives à chacune de nos expérimentations.

Nous serons donc très bref dans l'exposé de nos conclusions générales, nous appliquant seulement à souligner les principaux résultats obtenus.

A) Expérimentation sur le cobaye.

Curativement, l'injection de bacilles vivants « stade jeune » aux doses employées par nous, n'a pas paru modifier favorablement l'évolution de la tuberculose expérimentale : après l'injection des doses uniques et considérables de trois cent cinquante et cinq cents millions de germes, nous avons, au contraire, constaté une accélération marquée dans l'évolution de la maladie. Il est à noter que le B. C. G. à la dose de quatre cents millions de germes vivants, par voie sous-cutanée, n'a provoqué aucun effet de retard ou d'accélération du processus tuberculeux, par rapport aux animaux témoins.

L'injection sous-cutanée de bacilles « stade jeune » morts, dégraissés à l'acétone et mis après broyage en émulsion huileuse, pratiquée curativement en deux temps assez éloignés, à raison de dix millions de germes chaque fois, nous a paru donner des résultats encourageants.

Préventivement, l'injection de ces mêmes bacilles morts, dégraissés à l'acétone et mis en émulsion huileuse, a été effectuée aux doses de vingt millions (10 millions $\times$ 2), cent millions et

deux cents millions de germes. Un léger retard a été observé dans l'évolution ganglionnaire des animaux de ces trois séries. Les résultats de l'autopsie ont été favorables dans la seule série de cobayes ayant reçu cent millions de germes.

Les résultats ont été beaucoup plus nets en ce qui concerne notre essai de vaccination préventive à partir de bacilles vivants « stade jeune », en émulsion huile d'olive-lanoline-glucose, injectés par voie sous-cutanée à la dose de trois cent cinquante millions de germes.

Le retard très marqué de l'évolution ganglionnaire, et l'autopsie nous montrant des organes sains ou en tous cas beaucoup moins atteints que ceux des témoins, nous permettent de penser que nous avons obtenu, dans cette série, une immunité appréciable.

L'injection de bacilles vivants « stade jeune » en émulsion aqueuse par voie sous-cutanée ou intradermique, a donné des résultats beaucoup moins constants, bien que l'on ait noté, parfois, un état de sclérose accentuée des lésions.

B) Expérimentation sur le lapin.

Dans nos essais d'immunisation des lapins, nous n'avons pas pu nous rendre compte du degré de résistance conféré, les témoins ayant eux-mêmes très bien résisté à l'inoculation d'épreuve, pratiquée à l'aide de bacilles bovins provenant d'une souche de virulence certainement très atténuée.

Néanmoins, si nous avons remarqué que la vitesse de sédimentation des globules rouges n'était guère modifiée chez les animaux vaccinés et tuberculisés — se comportant en cela parallèlement aux témoins — et que le pouvoir bactéricide du sérum des animaux traités n'était pas ou guère augmenté par rapport aux témoins tuberculeux, nous avons pu constater que le rapport Lymphocytes variait considérablement lors de la vaccina-

Monocytes

tion et de la tuberculisation et que sa baisse devait traduire beaucoup plus l'état d'intoxication de l'organisme que l'étendue de ses lésions.

BIBLIOGRAPHIE

1929. AKAZAWA (T.). — Réaction de la sédimentation des globules rouges dans la tuberculose infantile. (*Orient. Journ. Disp. of infants*, t. 5, mai 1929, p. 29.)
1898. ARLOING (S.). — Sur l'obtention de cultures et d'émulsions homogènes du bacille de la tuberculose en milieu liquide et sur une variété mobile de ce bacille. (*Compte rendu des séances de l'Académie des Sciences*, 9 mai 1898, p. 319.)
1898. — Apparition dans le sérum sanguin, sous l'influence de produits chimiques, d'une matière capable d'agglutiner le bacille de la tuberculose vraie. (*C. R. des séances de l'Académie des Sciences*, 31 mai 1898, p. 1550.)
1898. — Agglutination du bacille de la tuberculose vraie. (*IV^e Congrès de Médecine de Montpellier*, 1898, p. 117.)
1906. — Production expérimentale de variétés transmissibles de bacilles de la tuberculose et de vaccins antituberculeux. (*C. R. Acad. Sciences*, 1906, t. 142, p. 1395.)
1909. — Vaccination antituberculeuse chez le bœuf. (*C. R. Acad. Sciences*, 1909, t. 149, p. 962.)
1898. ARLOING (S.) et COURMONT (P.). — De l'obtention des cultures du bacille de Koch les plus propices à l'étude du phénomène de l'agglutination par le sérum sanguin. (*C. R. Acad. Sciences*, 1898, p. 312.)
1924. ARNA (R.), AOYOMA (K.) et OHNAWA (J.). — Ueber ein neues spezifisches tuberkuloseschutz - und heilmittel. (*Deutsche. Mediz. Woch.*, 23 mai 1924, p. 666.)

1931. ARNOLD (A.). — Contribution à l'étude de la vitesse de sédimentation globulaire dans la tuberculose pulmonaire ; son importance pour l'évaluation de la capacité de travail. (*Thèse de doctorat en Médecine*, Strasbourg, 1931.)
1928. ARNSTEIN (G.G.) et STEINBACH (M.). — The local immunisation of guinea-pigs against tuberculosis by intravenous injections with tubercle bacilli of low virulence. (*Amer. Rev. of Tub.*, t. 17, 1928, pp. 93-102.)
1930. AUCLAIR (J.). — Vaccination préventive et curative du lapin contre la tuberculose humaine. Ses indications et ses effets chez l'homme. (Masson et Cie, éditeurs, Paris, 1930.)
1926. BALACHOWSKY. — Que peut demander la clinique à la réaction de sédimentation. (*Paris Médical*, 30 octobre 1926.)
1915. BARKER (M.A.). — Experiments on the immunisation of guinea-pigs by the inoculation of avirulent tubercle bacilli in aga. (*Philippine Journ. of Sc.*, t. 10, mars 1915.)
1923. BERTÉ (E.). — La réazione emo-leucocitaria nella réazione tubercolinica nei bovini. (*Nuova Veter.* n° 7, 1923.)
1935. BÉTHOUX (L.) et GENIN (R.) (Cité d'après). — *Revue de la Tuberculose*, t. I, 1935, p. 130.)
1933. BIRKHAUG (K.E.). — The relation of the sedimentation reaction bacillemia and the monocyte-lymphocyte ratio in the tuberculous guinea-pigs. (*Ann. Inst. Pasteur*, t. 51, 1933.)
1926. BISCÉGLIE (V.). — Versuche uber tuberkulose schutzimpfingen mit lebendigen, durch radiumbehanding abgeschwachten-Koch bazillen. (*Zeitzchr. f. Immunitatsf.*, t. 49, déc. 1926, p. 251.)
1936. BOURGEOIS (P.) et BOCQUET-JÉSENSKY (Mme M.). — La formule leucocytaire élément de pronostic de la tuberculose pulmonaire. (*Presse Médicale*, nov. 1936, n° 90, pp. 1746 et 1747.)
1929. BREDELL (J.). — The Shilling blood differential count in tuberculosis. (*Amer. Rev. of Tuberc.*, t. 20, juillet 1929, pp. 52-78)
1915. BROWN (L.), HEISE (F.H.) et PÉTROFF (S.A.). — On attempt to immunize guinea-pigs against tuberculosis by the use of graduated, repeated doses of living tubercle bacilli. (*Journ. of Med. Res.*, t. 30, 1915, p. 475.)

1911. CALMETTE (A.). — L'immunisation artificielle active, contre la tuberculose par les vaccins antituberculeux. (*Bulletin Inst. Pasteur*, t. 9, sept. 1911.)
1927. — La vaccination préventive contre la tuberculose par le B. C. G. (Masson et Cie, éditeurs. Paris, 1927.)
1927. — L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux. (Masson et Cie, éditeurs. Paris, 1927.)
1914. CALMETTE (A.) et GUÉRIN (C.). — Contribution à l'étude de l'immunité antituberculeuse chez les bovidés. (*An. Inst. Pasteur*, t. 28, 1914, p. 329.)
1907. CALMETTE (A.), GUÉRIN (C.) et BRETON. — Contribution à l'étude de la tuberculisation expérimentale du cobaye. Injections et essais de vaccination par voie digestive. (*An. Inst. Pasteur*, t. 21, 1907, pp. 401-413.)
1913. CALMETTE (A.) et MASSOL. — Recherches sur le bacille tuberculigène de Ferran. (*C. R. Soc. Biol.*, 1913, t. 74, p. 21.)
1934. CAMBOULIVES (Mlle). — Contribution à la recherche de l'agglutinine et de la sensibilisatrice dans le sérum des tuberculeux. (*Thèse de doctorat en Pharmacie*, Montpellier, 1934.)
1928. CAMP (N.), LUTON (F.), TOMPKINS (E.), CUNNINGHAM (R.). — The reaction of the white blood cells of the guinea-pigs following inoculation with human tubercle bacilli. (*Amer. Rev. of Tuber.*, t. 18, oct. 1928, p. 462.)
1925. CORDIER, CHAIX et PAUFIGUE. — Nouvelles recherches sur la sédimentation sanguine. (*Lyon Médical*, 1925, p. 48.)
1935. COULAUD (E.). — Essais de vaccination du cobaye et du lapin contre la tuberculose avec des bacilles morts enrobés dans la paraffine solide. (*Revue de la Tuberculose*, t. 1, 1935, p. 1181.)
1936. — Etude expérimentale des rapports entre l'allergie et l'immunité. (*Revue de la Tuberculose*, t. 2, n° 10, déc. 1936, pp. 1190-1192.)
1898. COURMONT (P.). — Action des épanchements des séreuses sur les cultures de bacilles de Koch. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. 5, 28 mai 1898.)

1933. — Séro-agglutination du bacille de Koch. Valeur séniologique ; diagnostic et pronostic. (*Journal médical français*, n° 5, mai 1933, p. 148.)
1926. COURMONT (P.) et GARDÈRE (H.). — Action bactéricide sur le bacille de Koch des pleurésies tuberculeuses. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. 95, 1926, p. 837.)
1927. — Pouvoir bactéricide sur bacille de Koch du sérum sanguin des tuberculeux. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. 97, 1927, p. 1541.)
1929. — Action bactéricide du sérum sanguin des tuberculeux sur le bacille de Koch. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. 101, 1929, pp. 817 et suiv.)
1929. — Variations du pouvoir bactéricide du sérum sanguin sur le bacille de Koch. (*Bull. Acad. de Médecine*, t. 101, 1929, n° 23.)
1930. — Propriétés agglutinantes pour le bacille de Koch du sérum sanguin des animaux sains. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. 105, juillet 1930, p. 8.)
1936. — Valeur pronostique du pouvoir bactéricide du sérum sanguin dans la tuberculose pulmonaire. (*Journal de Médecine de Lyon*, oct. 1936, n° 663.)
1925. CUNNINGHAM (R.S.), SABIN (F.R.), SUGIYAMA (S.) et KINDWALL (J.A.). — Rôle du monocyte dans la tuberculose. (*Bull. Johns Hopkins Hosp.*, t. 37, n° 4, oct. 1925, p. 231.)
1928. CUNNINGHAM (R.S.) et TOMPKINS (E.T.). — The white blood cells in human tuberculosis as studied by the supravital technique. (*Amer. Rev. of Tuberc.*, t. 17, mars 1928, pp. 204-239.)
1923. DELHAYE (A.). — La réaction de la sédimentation des globules rouges dans la tuberculose ; sa valeur diagnostique et pronostique. (*Rev. Tuberc.*, t. 4, déc. 1923, p. 599.)
1932. DOLGOPOLL (V.B.) et STITT (R.H.). — Leucocyte changes in children vaccinated with the bacillus Calmette-Guérin. (*Amer. Rev. of Tuberc.*, t. 26, sept. 1932.)
1930. DUFOUR (J.L.) et BADOVIN (V.E.). — A propos de la sérologie de la tuberculose. (*Rev. Médic. Suisse Romande*, 25 oct. 1930.)

1936. DWELSHAUVERS (F.). — Les anticorps tuberculeux et la vitesse de sédimentation globulaire chez les lapins prémunis par injection intraveineuse de bacilles tuberculeux à colonies lisses puis éprouvés avec un bacille tuberculeux virulent. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 123, 7 nov. 1936, pp. 549 et suiv.)
1930. ESCANAVÉRINO (A.). — Importancia de la formula leucocitaria en el diagnostico y pronostico de la tuberculosis. (*La Clinica*, t. 7, n° 1, janvier 1930, p. 7.)
1909. ÉTIENNE, RÉMY et BOULANGER. — Action de la tuberculine sur la leucocytose absolue chez les tuberculeux âgés. Action de la tuberculine sur les polynucléaires chez les tuberculeux âgés. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 66, janv. 1909, pp. 268-272)
1913. FADYEAN (J.M.), SHEATHER (A.L.), EDWARDS et MINET. — Experiments regarding the vaccination of cattle against tuberculosis by the intravenous injection of tubercle bacilli of the human and avian types. (*Journ. of Comp. Path. u. Ther.*, t. 26, 1913, pp. 327-390.)
1913. FERRAN (J.). — Travaux sur la nouvelle bactériologie de la tuberculose ; ses rapports avec l'hygiène et la thérapeutique spécifique de cette maladie. (Barcelone, 1913, 175 p.)
1922. FISCHER (A.), AUBERTIN (E.) et FONTAN (A.). — Injections sous-cutanées de doses fortes de tuberculine chez les cobayes normaux ; variations des éosinophiles. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 87, déc. 1922, p. 1280.)
1929. FLINN (J.W.) et FLINN (R.S.). — The leucocyte picture of the blood as an aid in prognosis and treatment of pulmonary tuberculosis. (*Amer. Rev. of Tuberc.*, t. 20, sept. 1929, pp. 347-357.)
1903. FRIEDMANN (FF.). — Immunising gegen tuberculose. (*Deutsch. Medic. Woch.*, n° 50, déc. 1903, pp. 953 et 954.)
1933. GRIMBERT (A.). — L'épreuve de la sédimentation des globules rouges. (*Journ. de Médecine de Paris*, n° 46, 16 nov. 1933.)
1932. GRODNITZKY (B.). — Renseignements que l'on peut tirer de l'étude de la sédimentation globulaire. (*Revue du monde médical*, oct. 1932, p. 877.)

1906. GRYSEZ et JOT. — Le diagnostic précoce de la tuberculose dans l'armée et le séro-diagnostic d'ARLOING et COURMONT. (*Revue de Médecine*, 10 sept. 1906.)
1909. HAWTON (E.). — Le bacille de Koch en émulsion dans la glycérine ; effets de ces émulsions sur les cobayes. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 56, 1909, pp. 363-365.)
1930. HERRMANN (R.). — La vitesse de la sédimentation globulaire chez le cobaye tuberculisé. La vitesse de la sédimentation globulaire chez les tuberculeux après adjonction *in vitro* de tuberculine. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 104, 24 mai 1930.)
1931. — Essai d'interprétation de la vitesse de la sédimentation globulaire dans la tuberculose. (*Rev. Tuberc.*, avril 1931, p. 552.)
1907. HEYMANS (J.F.) et MULLIE (G.). — La vaccination antituberculeuse des bovidés. (*Arch. Inter. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, t. 17, 1907, pp. 133-146.)
1928. HOLLANDE (A.-Ch.) et CRÉMIEUX (Mlle G.). — Méthode de numération des bacilles de Koch. (*C. R. Soc. Biol.*, juin 1928, t. 99, p. 122.)
1932. HOLLANDE (A.-Ch.) et HOLLANDE (Mme G.). — Etude cytologique de quelques microbes pathogènes à l'homme ; leurs cycles évolutifs. (*Archives de Zoologie Expérimentale*, t. 72, fasc. 6, mai 1932.)
1933. HOLLANDE (A.-Ch.) et PENN (Mlle J.). — Méthode de recherche des agglutinines et des sensibilisatrices en présence d'un bacille de Koch émulsionnable. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 113, juin 1933, p. 889.)
1921. HUSSEY (R.G.). — General Leucocytic response of the guinea-pigs during the reaction of artificial immunity in experimental tuberculous injections. (*Journ. of exp. Medicine*, t. 35, f. 3, 1921, pp. 337-348.)
1929. ISABOLINSKY (M.P.) et GITOWITSCH (W.J.). — Zur frage der lipolyse bei der experimentellen tuberkulose (lipolyse et tuberculose expérimentale). (*Zeitscher. f. Immunitätsf.*, 1929.)

1932. KAMINSKY (J.) et DAVIDSON (D.L.). — Observation on the red cells sedimentation test in pulmonary tuberculosis. (*Amer. Rev. of Tuberc.*, t. 26, sept. 1932, pp. 282 à 303.)
1936. KILLEY (W.O.). — The erythrocyte sedimentation rate in estimating activity in pulmonary tuberculosis. (*Amer. Rev. of Tuberc.*, t. 34, oct. 1936, pp. 489-497.)
1905. KLEMPERER (F.). — Experimentale beitrage zur tuberculosefrage. (*Zeitschr. J. Klin. Med.*, t. 56, f. 3 et 4, 1905.)
1908. KLIMMER (M.). — Das dresdner tuberculose. Shutzimpfverfahren fur rinder mit hilfe neht infektiöser. (*Impfsstoffe Berliner tierarztl. Woch.*, avril 1908.)
1935. LAGRANGE (E. et M.T.). — Inoculation au cobaye de bacilles tuberculeux vivants incorporés à la lanoline ou au tapioca. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 120, 1935, p. 390.)
1907. LAGRIFOUL (G.). — La vaccination antituberculeuse. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 62, 1907, p. 21.)
1903. LÉVY (E.). — Ueber die mogliehkeit meerschweinchen gegen tuberculose zur immunisieren. (*Centralbl. F. Bakt. I Origin.*, t. 33, n° 9, avril 1903, pp. 701-703.)
1907. LIGNIÈRES (J.). — La vaccination antituberculeuse à l'aide des émulsions huileuses de bacilles de Koch. (*Bull. Soc. Centr. Méd. Vét.*, 1907, t. 84, p. 488.)
1927. MÉDLAR (E.M.) et RASTLIN (G.J.). — The leucocytes in the blood in tuberculosis. An interpretation of the leucocytic picture based upon the pathogenesis of the disease. (*Am. Rev. of Tuberc.*, t. 16, déc. 1927, pp. 706-728.)
1910. MEYER (F.). — Ueber sensibilisierte tuberkelbazillen. (*Berlin Klin. Woch.*, mai 1910, pp. 926-928.)
1927. MOELLER (A.). — Active immunisierung gegen tuberculose durch intrakutane einreibung virulente tuberkelbazillen. (*Zeitschr. f. Tuberk.*, t. 47, janvier 1927, p. 8.)
1924. MORRIS (W.H.). — Valeur de la réaction de sédimentation des globules rouges dans la tuberculose pulmonaire. (*Amer. Rev. of Tuberc.*, t. 10, déc. 1924, p. 431.)

1927. MORRIS (W.H.) et TAN (S.H.). — The differential leucocyte consist in pulmonary tuberculosis. The value of the lymphocyte monocyte ratio in the determination of activity. (*Amer. Rev. of Tuberc.*, t. 16, déc. 1927, pp. 729-747.)
1937. NAVATEL (P.). — La réaction de Vernes et la vitesse de sédimentation globulaire dans la tuberculose pulmonaire. (*Thèse de doctorat en Médecine*, Montpellier, 1937.)
1934. NÈGRE (L.) et VALTIS (J.). — Sur les propriétés biologiques des bacilles tuberculeux atténués par réensemencements précoces. (*Ann. Inst. Pasteur*, t. 52, mai 1934.)
1930. OÉKONOMOPOULOS (N.B.). — La sédimentation des globules rouges dans la tuberculose pulmonaire. (*Rev. Tuberc.*, t. II, juin 1930, p. 667.)
1905. PEARSON (L.) et GILLILAND (S.H.). — The artificial immunisation of cattle against tuberculosis. (*Journ. of Comp. Path. a Ther.*, t. 18, 1905, pp. 211-217.)
1929. PITTALAGA (G.) et GARCIA (F.). — Etude des variations leucocytaires chez les enfants vaccinés par le B. C. G. (*Ann. Inst. Pasteur*, t. 43, oct. 1929, pp. 1233-1267.)
1926. PRUNNEL (A.). — Formule leucocytaire et anticorps tuberculeux. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 95, déc. 1926, p. 1462.)
1913. RABINOWITCH (M.). — Schutzimpfung mit abgeschwachten tuberkelbazillen. (*Berlin, Klin. Woch.*, janvier 1913.)
1911. RAPPIN (M.). — Vaccination antituberculeuse chez le cobaye. (*C. R. Acad. Sciences*, t. 156, 20 janvier 1911, p. 246.)
1932. ROCHE (H.). — The blood sedimentation rate in pulmonary tuberculosis. (*Brit. Med. Journ.*, mars 1932, p. 466.)
1931. SAENZ (A.). — Etude expérimentale du bacille de la tortue, constituant le vaccin dit préventif et curatif de la tuberculose de FRIEDMANN. (*Bull. Acad. Méd.*, t. 105, 1931, p. 853.)
1936. — Degré d'allergie conféré au cobaye par l'inoculation de bacilles tuberculeux morts enrobés dans un excipient gras d'origine végétale ou animale. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 124, janvier 1936, pp. 338-340.)

1922. SALMON (M.) et VALTIS (J.). — Valeur clinique de l'étude des variations du temps de sédimentation globulaire dans la tuberculose pulmonaire. (*Rev. Tuberc.*, t. 6, n° 2, mars 1922, p. 252.)
1930. SANCTIS MONALDI (T. DE). — Variations du rapport des lymphocytes-monocytes dans l'infection expérimentale du cobaye par le bacille tuberculeux, l'ultravirus, le B. C. G. Considérations sur l'origine des monocytes. (*Ann. Inst. Pasteur*, t. 44, janvier 1930, pp. 70-108.)
1922. SELTER (H.). — Bedeutet die anwendung lebender tuberkelbazillen einen fortschritt in der spezifischen behandlung der tuberkulose ? (*Deutsch. Méd. Woch.*, sept. 1922, p. 1195.)
1917. SHIGA (K.). — An investigation of the therapy of tuberculosis. (*Kitasato's Archives of Exper. Medicine*, t. 1, 1917, pp. 17 et 157.)
1908. SMITH (Th.). — The vaccination of cattle against tuberculosis. (*Journ. of Medic. Research.*, t. 18, juin 1908.)
1910. STEFFEN (L.). — Ueber die behandlung der limgentuberkulose mit Tebean. (*Munich Med. Woch.*, t. 58, 1910, p. 838.)
1903. THOMASSEN. — L'immunisation des jeunes bovidés contre la tuberculose. (*Rev. Méd. Vét.*, 8^e série, t. 10, janvier 1903, pp. 5-19.)
1927. TODA (T.). — On the resistance of acid fast bacilli to oil emulsion. (*Journ. Orient. Medic.*, t. 7, 1927, p. 91.)
1927. TODOROFF (A.). — Action des huiles de vaseline sur le bacille tuberculeux. (*Bull. Soc. Vét. Prat.*, juin 1927.)
1933. TRAIL (R.R.). — Sedimentation-rate and ultimate prognosis in tuberculosis. And investigation into the after history. Five hundred cases. (*Lancet*, mars 1933, p. 522.)
1921. VAGLIANO (M.S.). — Des réactions leucocytaires consécutives à l'inoculation de bacilles tuberculeux. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 85, déc. 1921, p. 1130.)
1909. VALLÉE (H.). — Recherches sur l'immunisation antituberculeuse. (*Ann. Inst. Pasteur*, t. 23, 1909. pp. 665-676.)

1936. VAN DEINSE (F.) et LOUKIDIS (E.). — Comportement clinique et réactions hématologiques chez les lapins immunisés par des variantes de bacilles tuberculeux tués par le chauffage. (*C. R. Soc. Biol.*, janv. 1936, t. 121, p. 117.)
1913. VAUDREMER (A.). — Action de l'extrait filtré d'*Aspergillus fumigatus* sur le bacille tuberculeux. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. 74, avril 1913.)
1925. VAUDREMER (A.) et MONDET (G.). — Essai de vaccination antituberculeuse du cobaye. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 92, mars 1925, p. 558.)
1931. VEILLES (P.). — Vitesse de sédimentation du sang et pneumothorax artificiel. (*Rev. Tuberc.*, t. 12, 1931, p. 864.)
1911. WEBBS et WILLIAMS. — Immunity in tuberculosis. A further report on its production by the inoculation of increasing number of bacilli. (*Amer. Rev. of Tuberc.*, 1911.)
1924. WESTERGREEN. — La sédimentation globulaire en pratique médicale. (*Ergeb. d. Inn. Med. et Kinderh.*, 1924, p. 577.)
1928. WOUSSOWIEZ (S.). — La vitesse de sédimentation des globules rouges et l'indice réfractométrique du sérum sanguin dans la tuberculose pulmonaire. (*Rev. Tuberc.*, t. 9, juin 1928, p. 395.)
1924. ZEHNTER. — De la sédimentation des globules sanguins. (*Journ. de Médecine de Paris*, 1924, p. 475.)

En ma qualité de Censeur de
tour, j'ai lu la Thèse ayant pour
titre :

*Recherches sur l'Immunité
Antituberculeuse,*
par M. F. MASSALOUX.

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 27 Janvier 1938.
Le Professeur,
HOLLANDE.

Vu :

Montpellier, le 27 Janvier 1938.

Le Doyen,
ASTRUC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 28 Janvier 1938

Le Recteur :

PARISELLE.

